

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Herzfrequenzvariabilität zur Detektion von Abfällen des
Schlagvolumens bei experimenteller Blutungssimulation

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ludwig Wiegank

Datum der Promotion: 04.03.2022

Vorwort

Diese Dissertation basiert auf einer Kollaboration zwischen der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin und dem Fachgebiet Elektronik und medizinische Signalverarbeitung der Technischen Universität Berlin (Fakultät Elektrotechnik und Informatik, Institut für Energie- und Automatisierungstechnik, Fachgebiet Elektronik und medizinische Signalverarbeitung, Prof. Dr.-Ing. Reinhold Orglmeister).

Teilergebnisse dieser Studie wurden bereits veröffentlicht in:

Tigges T, Wiegank L, Bajrami L, Pielmuş A-G, Klum M, Feldheiser A, Orglmeister R. Heart Rate Variability Analysis During Lower Body Negative Pressure Test Induced Central Hypovolemia. *Current Directions in Biomedical Engineering*. 2019 Sep 1;5(1):65–8.

Tigges T, Feldheiser A, Pielmus A, Klum M, Wiegank L, Orglmeister R. Evaluation of Pulse Arrival Times during Lower Body Negative Pressure Test for the Non-Invasive Detection of Hypovolemia. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2019 Jul;2019:3770–4.

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	8
TABELLENVERZEICHNIS	10
Zusammenfassung	11
Abstrakt	11
Abstract	13
1 Einleitung	15
1.1 Einführung und Motivation	15
1.2 Physiologische Grundlagen – Kreislaufregulation	16
1.3 Hypovolämie und hämorrhagischer Volumenmangelschock	18
1.3.1 Lower Body Negative Pressure	23
1.4 Herzfrequenzvariabilität	23
1.4.1 Zeitbezogene Analyse der HRV	26
1.4.2 Frequenzbezogene Analyse der HRV	28
1.4.3 Nichtlineare Analyse der HRV	31
1.5 Zielsetzung dieser Arbeit	33
2 Methodik	34
2.1 Studiendesign	34
2.2 Patientenkollektiv	34
2.3 Datenerhebung	35
2.3.1 Versuchsaufbau.....	35
2.3.2 Versuchsprotokoll	36
2.3.3 Echokardiographische Untersuchung.....	39
2.4 Datenaufbereitung und Zielparameter	40
2.5 Statistische Auswertungsverfahren	40
3 Ergebnisse	43
3.1 Studienpopulation	43

3.2	Drop-Outs	43
3.3	Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten.....	44
3.4	Testung des Schlagvolumens	44
3.5	Testung etablierter hämodynamischer Vitalparameter	46
3.6	Testung der HRV-Parameter	47
3.6.1	Zeitbezogene HRV-Parameter	48
3.6.2	Frequenzbezogene HRV-Parameter	49
3.6.3	Nichtlineare HRV-Parameter	51
3.7	Korrelationsanalyse.....	52
3.8	Gray Zone Approach.....	54
3.8.1	ROC-Kurven der etablierten hämodynamischen Vitalparameter	55
3.8.2	ROC-Kurven der HRV-Parameter	56
4	<i>Diskussion</i>	61
4.1	Limitationen und Stärken	66
4.2	Schlussfolgerung.....	67
5	<i>Literaturverzeichnis</i>	69
6	<i>Eidesstattliche Versicherung</i>.....	87
7	<i>Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen</i>	89
8	<i>Curriculum Vitae</i>.....	90
9	<i>Publikationsliste</i>.....	92
	<i>Danksagung</i>.....	93

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzung	Erklärung
A5C	Apikaler 5-Kammer-Blick
A.F.	Aarne Feldheiser (principal investigator)
AF	Atemfrequenz
ADH	Antidiuretisches Hormon
AG	Autoregression
ANS	Autonomes Nervensystem
ANOVA	Analysis of Variance
ATS	ANOVA-Type Statistic
AppEn	Approximate Entropy
AUC	Area under the Curve
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
BP	Blutdruck
CI	Konfidenzintervall
CO	Cardiac Output
csv	Comma separated values
DBP	Diastolischer Blutdruck
d	Durchmesser
EF	Ejektionsfraktion
EDV	Enddiastolisches Volumen
ESV	Endsystolisches Volumen
EKG	Elektrokardiographie
FFT	Fast Fourier Transformation
GZA	Gray Zone Approach
GCS	Glasgow Coma Scale
Hb	Hämoglobin
HF	High Frequency
HR	Heart Rate
HRV	Heart Rate Variability

HZV	Herzzeitvolumen
IBI	Interbeat interval
IQR	Interquartile Range
KG	Körpergewicht
LBNP	Lower Body Negative Pressure
LF	Low Frequency
LF/HF	Ratio LF/HF
LSI	Life Saving Interventions
LSP	Lomb-Scargle-Periodogramm
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MBP	Mittlerer arterieller Druck
NN-Intervall	Normal to normal beat interval
\overline{NN}	Mittelwert aller NN-Intervalle
NN50	Anzahl benachbarter NN-Intervalle, die > 50 ms voneinander abweichen
ns	Nicht signifikant
petCO ₂	Endtidaler Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PLAX	Parasternal lange Achse
pNN50	Prozentsatz von NN50 an Gesamtzahl aller NN-Intervalle
PP	Pulse Pressure
pw	Pulse Wave
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
rVLF	Relative Very Low Frequency
rLF	Relative Low Frequency
rHF	Relative High Frequency
Rmcorr	Repeated Measures Correlation
RMSSD	Root Mean square of the Successive Differences
RP	Relative Power
rSDRM	Ratio SDNN/RMSSD
RSA	Respiratorische Sinusarrhythmie
ROC	Receiver Operating Characteristic
SampEn	Sample Entropy

s_aO_2	Arterielle Sauerstoffsättigung
$S_{gv}O_2$	Gemischtvenöse Sättigung
$s_{cv}O_2$	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SD1	Standardabweichung der Punkteabstände zum Querdurchmesser
SD2	Standardabweichung der Punkteabstände zum Längsdurchmesser
SDANN	Mittelwert der Standardabweichungen aller konsekutiven 5-min NN-Intervalle
SDNN	Standardabweichung aller NN-Intervalle
SI	Schockindex
SBP	Systolischer Blutdruck
SV	Schlagvolumen
SVR	Systemic Vascular Resistance
T1	Erste Unterdruckstufe
T2	Zweite Unterdruckstufe
T3	Dritte Unterdruckstufe
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TP	Total Power
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TPR	Total peripherer Widerstand
ULF	Ultra Low Frequency
VLF	Very Low Frequency
VTI	Velocity Time Integral
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVK	Zentralvenöser Katheter

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildungsnummer	Erklärung	Seitenzahl
Abbildung 1	EKG	24
Abbildung 2	Versuchsprotokoll	38
Abbildung 3	Verlauf absolutes Schlagvolumen	45
Abbildung 4	Verlauf relatives Schlagvolumen	45
Abbildung 5	Verlauf Herzfrequenz (Median)	46
Abbildung 6	Verlauf diastolischer Blutdruck	46
Abbildung 7	Verlauf systolischer Blutdruck	46
Abbildung 8	Verlauf mittlerer arterieller Blutdruck	47
Abbildung 9	Verlauf Pulse Pressure	47
Abbildung 10	Verlauf HRV – SDNN	48
Abbildung 11	Verlauf HRV – RMSSD	48
Abbildung 12	Verlauf HRV – rSDRM	48
Abbildung 13	Verlauf HRV – pNN50	48
Abbildung 14	Verlauf HRV – NN50	48
Abbildung 15	Verlauf HRV – Very Low Frequency	49
Abbildung 16	Verlauf HRV – Relative Very Low Frequency	49
Abbildung 17	Verlauf HRV – Low Frequency	49
Abbildung 18	Verlauf HRV – Relative Low Frequency	49
Abbildung 19	Verlauf HRV – High Frequency	50
Abbildung 20	Verlauf HRV – Relative High Frequency	50
Abbildung 21	Verlauf HRV – LF/HF	50
Abbildung 22	Verlauf HRV – Total Power	50
Abbildung 23	Verlauf HRV – SD1	51
Abbildung 24	Verlauf HRV – SD2	51
Abbildung 25	Verlauf HRV – SD1/SD2	51
Abbildung 26	Verlauf HRV – Sample Entropy	51
Abbildung 27	Verlauf HRV – Approximate Entropy	51

Abbildung 28	Intraindividuelle Korrelationsanalyse	52
Abbildung 29	Interindividuelle Korrelationsanalyse	53
Abbildung 30	Gray Zone Approach Herzfrequenz (Median) – ROC-Kurve	55
Abbildung 31	Gray Zone Approach Herzfrequenz (Median) – Boxplot	55
Abbildung 32	Gray Zone Approach systolischer Blutdruck – ROC-Kurve	55
Abbildung 33	Gray Zone Approach systolischer Blutdruck – Boxplot	55
Abbildung 34	Gray Zone Approach Pulse Pressure – ROC-Kurve	56
Abbildung 35	Gray Zone Approach Pulse Pressure – Boxplot	56
Abbildung 36	Gray Zone Approach HRV – SDNN – ROC-Kurve	56
Abbildung 37	Gray Zone Approach HRV – SDNN – Boxplot	56
Abbildung 38	Gray Zone Approach HRV – RMSSD – ROC-Kurve	57
Abbildung 39	Gray Zone Approach HRV – RMSSD – Boxplot	57
Abbildung 40	Gray Zone Approach HRV – NN50 – ROC-Kurve	57
Abbildung 41	Gray Zone Approach HRV – NN50 – Boxplot	57
Abbildung 42	Gray Zone Approach HRV – Low Frequency – ROC-Kurve	58
Abbildung 43	Gray Zone Approach HRV – Low Frequency – Boxplot	58
Abbildung 44	Gray Zone Approach HRV – High Frequency – ROC-Kurve	58
Abbildung 45	Gray Zone Approach HRV – High Frequency – Boxplot	58
Abbildung 46	Gray Zone Approach HRV – Total Power – ROC-Kurve	59
Abbildung 47	Gray Zone Approach HRV – Total Power – Boxplot	59
Abbildung 48	Gray Zone Approach HRV – SD1 – ROC-Kurve	59
Abbildung 49	Gray Zone Approach HRV – SD1 – Boxplot	59
Abbildung 50	Gray Zone Approach HRV – Approximate Entropy – ROC-Kurve	60
Abbildung 51	Gray Zone Approach HRV – Approximate Entropy – Boxplot	60

TABELLENVERZEICHNIS

Tabellennummer	Titel	Seitenzahl
Tabelle 1	Einteilung des hämorrhagischen Schocks	20
Tabelle 2	Diagnostik des Volumenmangelschocks	21
Tabelle 3	Zeitbezogene HRV-Parameter	26-27
Tabelle 4	Frequenzbezogene HRV-Parameter	29
Tabelle 5	Nichtlineare HRV-Parameter	32
Tabelle 6	Ein- und Ausschlusskriterien	35
Tabelle 7	Versuchsprotokoll	38
Tabelle 8	Symbolbezeichnung p-Wert	42
Tabelle 9	Demographische Basischarakteristika	43
Tabelle 10	ANOVA-type Statistik	44
Tabelle 11	Gray Zone Approach	54

Zusammenfassung

Abstrakt

Einleitung: Der hämorrhagische Volumenmangelschock ist ein Ereignis mit potentiell vitaler Gefährdung. Die schnelle, einfache und sichere Detektion einer okkulten Blutung mit entsprechender Intervention ist wünschenswert. Allerdings kann die zeitnahe Diagnose schwierig sein. Etablierte Vitalparameter wie Herzfrequenz oder Blutdruck sind nicht sensitiv genug und können aufgrund physiologischer Kompensationsmechanismen sogar bis zum Zeitpunkt der kardiovaskulären Dekompensation komplett aufrechterhalten werden. Diese Kompensationsmechanismen werden primär durch das autonome Nervensystem (ANS) gesteuert. Die Herzfrequenzvariabilität (HRV), welche als Parameter der quantitativen Analyse des ANS gilt, stellt dementsprechend einen vielversprechenden potentiellen Vitalparameter zur Detektion einer zentralen Hypovolämie dar.

Methodik: Diese prospektive Pilotstudie untersucht den diagnostischen Wert der HRV hinsichtlich der nichtinvasiven Detektion einer progressiven zentralen Hypovolämie. Diese wurde mithilfe eines *Lower Body Negative Pressure* Modells experimentell simuliert. Über mehrere, schrittweise ansteigende Unterdruckstufen (0 mmHg, -15 mmHg, -30 mmHg, -45 mmHg, 0 mmHg) wurden sowohl Herzfrequenz, Blutdruck und Schlagvolumen (SV_{TTE}) als auch die HRV in ihren verschiedenen Domänen (zeitbezogen: SDNN, RMSSD, rSDRM, pNN50, NN50; frequenzbezogen: VLF, rVLF, LF, rLF, HF, rHF, LF/HF, TP; nichtlineare: SD1, SD2, SD1/SD2, SampEn, AppEn) erfasst. Die Verläufe aller Parameter wurden statistisch evaluiert und eine differenzierte Korrelationsanalyse (SV_{TTE} vs. HRV-Parameter) durchgeführt. Des Weiteren wurde der diagnostische Wert der HRV in einem *Gray Zone Approach* (GZA) mit *Receiver Operating Characteristic Curves* hinsichtlich eines SV_{TTE} -Abfalls $> 20\%$ näher analysiert.

Ergebnisse: 30 männliche, gesunde Probanden wurden untersucht. Entsprechend des longitudinalen SV_{TTE} -Verlaufs konnte eine progressive zentrale Hypovolämie erfolgreich induziert werden. Alle HRV-Parameter zeigten in der durchgeführten nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten signifikante p-Werte ($p < 0,05$). Weiterhin zeigten in der anschließend durchgeführten post-hoc Analyse einige HRV-

Parameter (SDNN, RMSSD, NN50, VLF, rLF, HF, TP und SD1) bereits bei -15 mmHg einen signifikanten Unterschied zur Baseline ($p < 0,05$). In der intraindividuellen Korrelationsanalyse ergaben sich stärkere Korrelationen ($|\rho| > 0,5$) für NN50, pNN50, RMSSD, SD1 und HF. In der *Repeated Measures Correlation* zeigten sich stärkere Korrelationen ($|\rho| > 0,5$) für SD1, RMSSD, SD1/SD2, pNN50 und rSDRM. Im GZA zeigten NN50, rVLF, LF und rHF signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. *Areas under the curves* waren hierbei unter $< 0,7$.

Schlussfolgerung: Mehrere HRV-Parameter spiegeln den Verlauf einer progressiven zentralen Hypovolämie gut wider und veränderten sich bereits bei einer milden, zentralen Hypovolämie. Die HRV-Analyse könnte somit bei der Detektion der okkulten Blutung hilfreich sein. Ihr auf dem GZA basierender diagnostischer Wert ist jedoch aufgrund der ausgeprägten interindividuellen Variabilität limitiert.

Abstract

Introduction: Hemorrhagic shock is a potentially life-threatening condition. Therefore, early detection and appropriate intervention of occult bleeding is desirable. However, detection of occult hemorrhage can be difficult, as traditional vital signs like heart rate and blood pressure are not sensitive enough to blood loss. Due to physiological compensatory mechanisms, they may even be sustained stable just before cardiovascular decompensation. These compensatory mechanisms are primarily driven by the autonomic nervous system (ANS). Heart rate variability (HRV) has been used to assess ANS function and thus might be useful in detecting otherwise occult bleeding.

Methods: This prospective pilot study investigates the diagnostic value of HRV for the noninvasive detection of progressive central hypovolemia. Central hypovolemia was experimentally simulated using a lower body negative pressure model (LBNP). Over several progressively increased levels of negative pressure (0 mmHg, -15 mmHg, -30 mmHg, -45 mmHg, 0 mmHg) heart rate, blood pressure, stroke volume (SV_{TTE}) as well as HRV in its different domains (time-domain: SDNN, RMSSD, rSDRM, pNN50, NN50; frequency-domain: VLF, rVLF, LF, rLF, HF, rHF, LF/HF, TP; non-linear: SD1, SD2, SD1/SD2, SampEn, AppEn) were measured. Parameter changes as a consequence of reduced central volume were evaluated statistically and a correlation analysis (SV_{TTE} vs. HRV parameters) was conducted. Furthermore, a *Gray Zone Approach* (GZA) with receiver operating characteristic curves regarding a decline in SV_{TTE} of $> 20\%$ was conducted.

Results: A total of 30 male, healthy volunteers were analyzed. Application of LBNP caused progressive reductions of SV_{TTE} successfully. Nonparametric analysis of longitudinal data showed significant p-values ($p < 0,05$) for all HRV parameters. Furthermore, post-hoc analysis showed a significant deviation ($p < 0,05$) from baseline values for some HRV parameters at a chamber pressure of -15 mmHg (SDNN, RMSSD, NN50, VLF, rLF, HF, TP and SD1). Intraindividual correlation analysis showed strong correlations ($|\rho| > 0,5$) for NN50, pNN50, RMSSD, SD1 and HF. *Repeated Measures Correlation* analysis showed strong correlations ($|\rho| > 0,5$) for SD1, RMSSD, SD1/SD2, pNN50, and rSDRM. The GZA showed significant differences between groups for NN50, rVLF, LF, and rHF. Areas under the curves were $< 0,7$.

Conclusion: Progressive central hypovolemia is well reflected by HRV. Several parameters also showed a significant reaction in mild central hypovolemia already. HRV analysis could thus be helpful in the detection of otherwise occult hemorrhage. However, its diagnostic value based on the GZA is limited because of explicit interindividual variability.

1 Einleitung

1.1 Einführung und Motivation

Das frühzeitige Erkennen einer traumatisch bedingten, okkulten Blutung und die korrekte Einschätzung einer daraus potentiell resultierenden zentralen Hypovolämie bereiten notfallmedizinischem Personal häufig große Schwierigkeiten [1–4]. Mithilfe der klinischen Untersuchung und weiterführender Diagnostik wird versucht sowohl die Ursache als auch das Ausmaß einer Hypovolämie einzuordnen. Traditionell etablierte Vitalparameter wie Herzfrequenz (engl. **H**ear**R** **R**ate, **HR** [Schläge/min]), systolischer, diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck (engl. **S**ystolic/**D**ia**S**tolic/**M**ean **B**lood **P**ressure, **SBP/DBP/MBP** [mmHg]; MBP auch **M**ean **A**rterial **P**ressure, **MAP** [mmHg]), Pulscharakter, **a**rterielle Sauerstoffsättigung (**s**_a**O**₂ [%]) oder **A**tem**f**requenz (**AF** [Atemzüge/min]) sind zwar schnell und ubiquitär verfügbar, jedoch nicht sensitiv genug, um eine Blutung sicher zu detektieren. Initial können die Vitalparameter eines Patienten vielleicht noch normwertig sein, HR und BP können sogar bis zum Zeitpunkt der Dekompensation komplett aufrechterhalten werden. Bei Blutungsprogression kann es jedoch rasch zur kardiovaskulären Instabilität kommen [2,5–7]. Eine Blutung wird somit oft erst spät erkannt. Dies ist insbesondere hinsichtlich der schlechten Prognose bei Manifestation eines traumatisch bedingten, hämorrhagischen Volumenmangelschocks problematisch: die Überlebensrate liegt hier bei unter 50 % [6,8,9]. Der hämorrhagische Volumenmangelschock hat somit einen sehr hohen prädiktiven Wert für ein letales Outcome. Zudem ist die Haupttodesursache infolge eines Traumas innerhalb der ersten Stunde die Blutung („Frühletalität“) [10–12]. Zusätzlich wird die Beurteilung eines Traumapatienten und die Detektion einer möglichen Blutung dadurch erschwert, dass hinsichtlich einer Hypovolämietoleranz interindividuell große Unterschiede bestehen [10,13]. Im Behandlungsverlauf ist eine traumatisch bedingte, hämorrhagische Hypotonie mit dem Auftreten von Multiorganversagen und sekundären Infektionen (z.B. Pneumonie, Sepsis) assoziiert („Spätletalität“) [8,14]. Die *Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie* gibt in ihrem *Traumaregister* (Jahresbericht 2019) an, dass 8,3 % aller Traumapatienten am Unfallort einen Kreislaufschock mit einem *SBP* < 90 mmHg aufwiesen. 6,9 % erhielten im Schockraum/ in der OP-Phase eine Bluttransfusion und 19 % entwickelten in der weiteren intensivmedizinischen Behandlung ein Multiorganversagen. Insgesamt verstarben 11,5 % der Traumapatienten im Krankenhaus. Der traumatisch bedingte,

hämorrhagische Volumenmangelschock ist somit ein häufiges Ereignis mit hoher Letalität. Die Früherkennung einer Blutung mit entsprechender Intervention ist hierbei absolut entscheidend für die Prognose [15]. Die Identifikation neuer diagnostischer Mittel oder Parameter, welche eine Blutung schnell, einfach, nichtinvasiv und sicher erkennen, ist daher wünschenswert.

Für die Erhaltung einer hämodynamischen Stabilität ist die Regulierung der Herzkreislaufaktivität durch das autonome Nervenssystem (**ANS**) essentiell. Die aufgrund einer zentralen Hypovolämie initiierten Kompensationsmechanismen werden primär durch dieses gesteuert. Die Herzfrequenzvariabilität (engl. **H**ear**R**ate **V**ariability, **HRV**), welche in engem Zusammenhang mit dem ANS steht und als Variable der quantitativen Analyse des ANS gilt, stellt dementsprechend einen vielversprechenden potentiellen neuen Vitalparameter zur frühzeitigen Blutungsdetektion dar [3,7,16–20]. Sie könnte initiale Kompensationsmechanismen durch das ANS anzeigen, bevor etablierte Vitalparameter wie beispielsweise HR und BP dies tun. Zudem ist die HRV nichtinvasiv über das Elektrokardiogramm (**EKG**) bestimmbar. Dieses gehört als essentielle Komponente zum hämodynamischen Standardmonitoring und wird sowohl präklinisch als auch klinisch routinemäßig genutzt. Entsprechende Algorithmen könnten auf existierenden Monitoren implementiert und die HRV somit leicht nutzbar gemacht werden.

1.2 Physiologische Grundlagen – Kreislaufregulation

Der arterielle Blutdruck ist von vielen verschiedenen Faktoren abhängig. Akut wird er von sich verändernden Umweltbedingungen sowie physischen und psychischen Belastungssituationen beeinflusst [21]. Lokale Mechanismen können die Durchblutung je nach Bedarf auf Organebene anpassen. Um aber trotz ständig wechselnder Anforderungen eine bedarfsgerechte Perfusion aller Organe zu gewährleisten und dabei den arteriellen Blutdruck in engen Grenzen konstant zu halten, braucht es zusätzlich eine übergeordnete systemische Kreislaufregulation. Durch das in der *Formatio reticularis* im Hirnstamm lokalisierte Kreislaufzentrum können über die Beeinflussung von Gefäß-, Herz- und Nierenfunktion kurz- und langfristige Regulationsmechanismen ausgelöst werden, welche die bedarfsgerechte und balancierte Durchblutung aller Organe sicherstellen und den arteriellen Blutdruck stabilisieren. Da der MAP durch den totalen

peripheren Widerstand (engl. **t**otal **p**eripheral **r**esistance, **TPR**, **s**ystemic **v**ascular **r**esistance, **SVR** [$\frac{mmHg \times min}{l} = 80 \frac{dyne \ sec}{cm^5}$]) und das **H**erz**z**eit**v**olumen (**HZV**, engl. **c**ardiac **o**utput, **CO** [l/min]) bestimmt wird, stellen diese auch Stellgrößen der systemischen Kreislaufregulation dar. Der TPR wird durch den Gefäßtonus reguliert, die Variable HZV hingegen über die HR und das **S**chlag**v**olumen (**SV** [ml/Schlag]). Kommt es aufgrund einer Blutung zum akuten Blutdruckabfall, kann dieser vom Körper schnell detektiert und eine sympathoadrenerge Gegenreaktion ausgelöst werden [22]. Zu den kurzfristigen Kompensationsmechanismen gehören z.B. die durch den Barorezeptorreflex ausgelösten Kreislaufeffekte. Hierfür sind spezielle arterielle Barorezeptoren, die herznah im Aortenbogen und der Karotisbifurkation lokalisiert sind, wesentlich [23]. Diese mechanosensitiven Rezeptoren senden über Afferenzen des *Nervus glossopharyngeus* und des *Nervus vagus* Impulse an den *Nucleus tractus solitarius* in der dorsalen *Medulla oblongata* in das **z**entrale **N**ervens**s**ystem (**ZNS**). Sinkt der MAP, sinkt ihre Impulsrate, steigt der MAP, steigt die Impulsrate. Unter Einbeziehung des Hypothalamus werden die afferenten Signale in den zentralen Kreislaufzentren des Hirnstamms weiter verschaltet. Im Sinne eines Reflexbogens werden schließlich die peripheren Effektoren über das ANS angesteuert. Hierzu zählen z.B. die Vasomotoren oder das Nebennierenmark. Innerhalb weniger Sekunden wird damit der Sympathikotonus durch Freisetzung Noradrenalin aus den Nervenendigungen und Adrenalin aus dem Nebennierenmark erhöht [22]. Durch den erhöhten Sympathikotonus des ANS kommt es über α 1-Adrenorezeptoren an den arteriellen und venösen Gefäßen zur Vasokonstriktion mit Umverteilung des verminderten HZV von der Haut, den Bauchorganen oder auch der Niere zu den lebenswichtigen Organen wie Gehirn und Herz [21,22]. Der Blutdruckabfall kann also unter anderem über eine Erhöhung des TPR kompensiert werden. Kommt es andersherum zur Blutdruckerhöhung reagieren die Rezeptoren ebenfalls, die Impulsrate steigt, der sympathische Vasokonstriktiontonus nimmt ab bzw. der Parasympathikotonus relativ zu, TPR und MAP sinken.

Das ANS hat neben dem TPR zudem einen Einfluss auf das HZV. Ein erhöhter Sympathikotonus steigert die HR und die kardiale Kontraktilität und damit das SV. Zusätzlich wird durch die vorher beschriebene Vasokonstriktion der venöse Rückstrom vorübergehend gesteigert. Dadurch nehmen die Vorlast und das SV zu [22]. Ein erniedrigter effektiver kapillärer Filtrationsdruck bedingt zudem einen erhöhten Fluss interstitieller Flüssigkeit in das Gefäßsystem und verstärkt diesen Effekt [22].

Bei der Regulierung des Blutdrucks durch Gefäße und Herz handelt es sich um kurzfristige Mechanismen. Langfristige Mechanismen werden vor allem über das Blutvolumen, die Niere und die Nettoflüssigkeitsaufnahme und -abgabe reguliert. Sie beinhalten u. a. die Aktivierung des **Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)** sowie die Sekretion des **Antidiuretischen Hormons (ADH)** und natriuretischer Peptide.

1.3 Hypovolämie und hämorrhagischer Volumenmangelschock

Das physiologische Blutvolumen eines Erwachsenen beträgt 70 ml/kgKG [24]. Dies entspricht ca. vier bis sechs Litern Blut. Ein reduziertes intravasales Blutvolumen wird als Hypovolämie bezeichnet. Eine Hypovolämie kann auf einer mangelnden Volumenzufuhr oder einem vermehrten Volumenverlust beruhen. Ursachen für Letzteres sind z.B. Fieber, Medikamente, Erbrechen, Diarrhoe, eine verstärkte Diurese, eine Pankreatitis, Verbrennungen oder auch häufig Blutungen. Hypovolämiebedingte Symptome stellen sich interindividuell unterschiedlich und nicht spezifisch dar [25]. Trockene Haut und Schleimhäute, Kopfschmerzen, Desorientierung oder Schwäche können klinische Zeichen eines Volumenmangels sein. Dem Abfall des zirkulierenden Volumens wird mit einer zum Teil bereits erläuterten Gegenreaktion aus neuralen, hormonellen und humoralen Mechanismen begegnet [26]. Ein initialer Volumenverlust kann so kompensiert werden. Mit der Zentralisation, also der Umverteilung des effektiv zirkulierenden Blutvolumens, greift ein sinnvoller Mechanismus auf Ebene der Makrozirkulation um die Versorgung lebenswichtiger Organe wie Gehirn, Herz und Lunge auf Ebene der Mikrozirkulation zu sichern [22]. Reichen die pathophysiologischen Kompensationsmechanismen ab einem gewissen Grad des Volumenmangels jedoch nicht mehr aus, ist die adäquate Durchblutung lebenswichtiger Organe nicht mehr gegeben. Ein manifester hypovolämischer Schock tritt ein, wenn der Abfall des HZV zu einem Missverhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch auf zellulärer Ebene führt und es konsekutiv zur Störung des Zellstoffwechsels kommt. Das zelluläre Sauerstoffangebot DO_2 (engl. **D**elivery of **o**xxygen) ist neben dem HZV zusätzlich vom arteriellen O_2 -Gehalt CaO_2 (engl. **A**rterial **O**xxygen **C**ontent) abhängig. Dieses Verhältnis lässt sich mit folgender Gleichung darstellen:

$$DO_2 = HZV \times CaO_2 \qquad \text{Gl. (1).}$$

CaO₂ wiederum wird durch die arterielle Sauerstoffsättigung und den **Hämoglobin**-Gehalt (**Hb**) des Blutes bestimmt [27]. Folgende Gleichung beschreibt CaO₂:

$$CaO_2 = SaO_2 \times Hb \times 1,36 + PaO_2 \times 0,0031 \quad \text{Gl. (2).}$$

Der initiale Verlauf der verschiedenen Schockformen kann sehr unterschiedlich sein, die zelluläre Hypoxie mit Anhäufung toxischer Metaboliten, dadurch bedingter komplexer Störung der gesamten Mikrozirkulation und Zellfunktion liegt jedoch allen Schockformen zugrunde. Ursächlich für die kritische Abnahme der Organdurchblutung ist entweder ein absolut oder relativ vermindertes HZV, eine Verteilungsstörung des Blutflusses oder die Kombination aus Beidem [28]. Der hypovolämische Schock ist mit 16 % nach dem septischen (62 %) und kardiogenen (17 %) die dritthäufigste Form, wobei davon mit 94 % der allergrößte Anteil hämorrhagisch bedingt ist [25,29]. Beim hämorrhagischen Volumenmangelschock kommt es zusätzlich zum Verlust von Erythrozyten, Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren. Die dadurch bedingte Beeinträchtigung von Sauerstofftransportkapazität und Gerinnung verstärkt das Krankheitsgeschehen [27]. Der hämorrhagische Volumenmangelschock kann durch innere oder äußere Blutungen bedingt sein und atraumatisch oder traumatisch erfolgen. Die Gewebsschädigung kann bei Letzterem mit einer massiven Freisetzung an Mediatoren einhergehen, welche die Schocksymptomatik noch befördern können [25]. Fehlen offene oder penetrierende Verletzungen muss beim klinischen Bild eines Volumenmangelschocks an innere Blutungen gedacht werden. Typische klinische Zeichen bei Patienten mit stark fortgeschrittenem Blutverlust sind: eine arterielle Hypotonie (SBP < 90 mmHg, MAP < 65 mmHg oder Abfall vom Ausgangswert > 40 mmHg), eine Tachykardie (HR > 120 /min), kalte und blasse Haut, Schwitzen, eine verlängerte Rekapillarierungszeit, eine Tachypnoe (AF > 20 /min), Bewusstseinsstörungen und eine Oligurie [28,30]. Die Graduierung des hämorrhagischen Volumenmangelschocks erfolgt in vier Stadien. Die Einteilung mit entsprechend klinischen Zeichen ist in Tabelle 1 dargestellt. Grad I zeigt entsprechend der Tabelle keine oder nur geringe Veränderungen der Vitalparameter. Ab Grad III jedoch gilt der Schock als dekompenziert. Ab einem Blutverlust von 50 % besteht eine akut lebensbedrohliche Situation die mit Bewusstlosigkeit und kardiovaskulärer Instabilität einhergeht [31].

Tabelle 1: Einteilung des hämorrhagischen Schocks nach Blutverlust und Klinik [25,32]

	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Blutverlust [ml]	750 ($< 15\%$)	< 1500 ($15 - 30\%$)	< 2000 ($30 - 40\%$)	> 2000 ($> 40\%$)
Systolischer Blutdruck	Normal	Normal	Erniedrigt	Stark erniedrigt
Diastolischer Blutdruck	Normal	Erhöht	Erniedrigt	Meist nicht messbar
HR [/min]	< 100	< 100	> 120	< 140 , schwach
Vigilanz	Wach	Ängstlich / agitiert	Ängstlich / agitiert	Verwirrt / somnolent
Atemfrequenz [/min]	12 – 20	20 – 30	30 – 40	< 30
Kapillarfüllung	Normal	> 2 s	> 2 s	Nicht feststellbar
Extremitäten	Normale Farbe	Blass	Blass	Blass und kalt
Urinfluss [ml/h]	> 30	20 – 30	0 – 20	0 – 10

Neben der Menge ist vor allem die Geschwindigkeit des Blutverlusts und der Gesundheitszustand des Patienten vor der Blutung entscheidend [28]. Zudem reagieren einerseits pädiatrische und andererseits geriatrische Patienten empfindlicher auf einen Volumenverlust als junge Erwachsene ohne relevante Vorerkrankungen [31].

Beim hämorrhagischen Volumenmangelschock handelt es sich in erster Linie um eine klinische Diagnose, die permanent überwacht werden muss. Die neben der klinischen Untersuchung zur Verfügung stehenden allgemeinen diagnostischen Möglichkeiten sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Tabelle 2: Diagnostische Möglichkeiten beim hämorrhagischen Volumenmangelschock.
Modifiziert nach [25,33,34]

Basisdiagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Glasgow Coma Scale • EKG, Monitoring von Herzfrequenz und Atemfrequenz • Pulsoxymetrie (s_aO_2, Pulskurve) • Kapnographie ($petCO_2$) • Nichtinvasive Druckmessung
Zusätzliche Diagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Invasive arterielle Druckmessung und arterielle BGA (pH, Laktat, BE, Elektrolyte, Hb) • Zentraler Venenkatheter <ul style="list-style-type: none"> ○ Zentralvenöser Druck ○ Zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($s_{cv}O_2$) • Labordiagnostik (Blutbild, Gerinnungsstatus und weitere Laborparameter) • Blasenverweilkatheter (Monitoring Ein- und Ausfuhr) • Körperkerntemperatur • Erweitertes hämodynamisches Monitoring: <ul style="list-style-type: none"> ○ Arterielle Pulskonturanalyse mit transpulmonaler Thermodilution ○ Rechtsherzkatheter mit Druckverhältnissen, gemischtvenöser Sauerstoffsättigung ($s_{qv}O_2$) und pulmonalarterieller Thermodilution • Echokardiographie bzw. Sonographie (u.a. zur Steuerung der Volumentherapie und zur Schockdifferenzierung) • Ggf. erweiterte apparative Diagnostik: <ul style="list-style-type: none"> ○ Röntgenuntersuchung, Computertomographie, Angiographie, Endoskopie

Schreitet der Blutverlust voran, ist trotz Kompensationsmechanismen ab einem gewissen Grad auch das zentrale Volumen vermindert. Als Ausdruck dessen kann der ZVD erniedrigt sein. Dieser darf allerdings nicht alleinstehend zur Abschätzung eines Volumenbedarfs genutzt werden [34–36]. Vielmehr können diagnostisch der passive-leg-raising-test (Autotransfusion von 300 – 450 ml) oder idealerweise die transthorakale oder transösophageale echokardiographische Untersuchungen (**TTE/TEE**) genutzt werden [28,34,35,37]. Die Echokardiographie gilt für die Diagnose einer zentralen Hypovolämie als Goldstandard. Während eines Volumenmangelschock entwickelt sich aufgrund des anaeroben Stoffwechsels und des hypoxiebedingten Zelluntergangs laborchemisch eine metabolische Azidose. Die Laktat-Konzentration steigt an und der **B**ase **E**xcess (**BE**)

negativiert sich [28]. Beide Parameter können somit auf eine schwere Gewebhypoxie hinweisen. Aufgrund des zellulären Sauerstoffmangels sind die Sauerstoffextraktion und damit die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz erhöht. Sowohl die Laktatkonzentration, als auch die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz eignen sich als wichtige Parameter zur Abschätzung des HZV [33,34].

Da es sich bei der progressiven zentralen Hypovolämie mit potentieller Entwicklung eines Volumenmangelschocks um ein dynamisches Krankheitsgeschehen mit hoher Morbidität und Mortalität handelt, sollten Diagnostik und Therapie möglichst frühzeitig, zeitgleich und in enger Abstimmung miteinander erfolgen. Die Therapie zielt auf die Kreislaufstabilisierung und eine ausreichende Organdurchblutung ab. Über eine Verbesserung der Makrozirkulation erhofft man sich eine verbesserte Mikrozirkulation: Wichtigste initiale Maßnahme ist deshalb die Wiederherstellung der Normovolämie durch den ausreichenden Ersatz von Volumen und Sauerstoffträgern einerseits sowie die adäquate Blutstillung andererseits. Die Versorgung lebensbedrohlicher Blutungen wird durch die mögliche Anwendung eines modifiziertes <C> ABCDE-Schema betont [38]. Das <C> steht hierbei für catastrophic haemorrhage (dt. katastrophale Blutung) oder critical bleeding (dt. kritische Blutung). Die angemessene Volumensubstitution wiederum erhöht das intravasale Volumen und dadurch das HZV, dies wiederum verbessert die Gewebepfusion und die zelluläre Versorgung [30,39]. Da die blutverlustbedingten Einschränkungen von Sauerstofftransportkapazität und Gerinnung vorerst kompensiert werden können, ist eine normovolämische Hämodilution zumindest initial ausreichend und daher die Auswahl der Substanz für die Volumensubstitution an sich weniger bedeutend [40]. Entscheidend ist die schnelle Wiederherstellung des Perfusionsdrucks. Prinzipiell stehen mehrere Substanzen zur Verfügung, z. B. kristalloide Infusionslösungen, Hydroxyethylstärke, Albumin, Dextrane, Blut und Blutprodukte [25]. Eine Volumenüberladung ist aufgrund potentieller schwerer Komplikationen zu vermeiden [41]. Für die Steuerung der Volumentherapie sollten Laborparameter, Ultraschallverfahren (Echokardiographie, Abdomensonographie) und das invasive hämodynamische Monitoring gemeinsam genutzt und im Kontext von Anamnese und klinischer Untersuchung interpretiert werden [34,42].

Trotz zahlreicher diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten bleibt die Prognose des hämorrhagischen Volumenmangelschocks schlecht [8]. Eine besondere Herausforderung stellt in diesem Zusammenhang die frühe und akkurate Diagnose eines drohenden hämorrhagischen Volumenmangelschocks dar: initial sind klinische Zeichen

nicht spezifisch und traditionelle Vitalparameter nicht sensitiv genug. Ein Blutverlust von bis zu 750 ml kann per se zwar gut kompensiert werden, geht dafür aber kaum mit Veränderungen der Vitalparameter einher und kann sogar bis zum Zeitpunkt der Dekompensation unbemerkt bleiben. Stärkere Veränderungen der etablierten Vitalparameter zeigen sich, wie aus Tabelle 1 ersichtlich, erst bei fortgeschrittenen Blutverlusten. Bei Manifestation eines hämorrhagischen Volumenmangelschocks vergeht bis zur Etablierung eines erweiterten hämodynamischen Monitorings und bis zur Einleitung einer Therapie wertvolle Zeit. Zeit, die für die Prognose entscheidend ist [43].

1.3.1 Lower Body Negative Pressure

Das **Lower Body Negative Pressure** Modell (**LBNP**, dt. Unterkörper-Unterdruck-Modell) erlaubt es, hämodynamische Reaktionen auf einen auf den Unterkörper applizierten negativen Druck und einer daraus resultierenden zentralen Hypovolämie reproduzierbar zu untersuchen. Durch den auf den Unterkörper applizierten Unterdruck sinken der venöse Rückstrom zum Herzen und damit die kardiale Vorlast, wodurch sich konsekutiv auch das SV und das HZV verringern. Dieser induzierte, relative Volumenmangel ähnelt einem beispielsweise hämorrhagiebedingten, absoluten Volumenmangel. Somit kann mithilfe des LBNP-Modells ein Blutverlust experimentell simuliert werden. Um physiologische Anpassungsmechanismen an eine solche Situation zu untersuchen, gewann das Modell vermehrt auch im Bereich der Notfallmedizin an Aufmerksamkeit [10,44–46].

1.4 Herzfrequenzvariabilität

Die HR, leicht messbar und als Vitalparameter etabliert, beschreibt die Anzahl der Herzschläge pro Minute. In Ruhe ist sie niedrig, unter körperlicher Belastung oder Stress steigt sie physiologisch an. In einem gesunden Herzen wird die Herzaktion durch den Sinusknoten als primären Schrittmacher initiiert, jedoch muss dessen intrinsische Grundaktivität bedarfsgerecht moduliert werden. Die Variation des Herzschlages resultiert dabei aus der Aktivität komplex verschalteter autonomer neuronaler Regelkreise und Feedbackmechanismen, durch welche der Körper in der Lage ist, optimal auf sich ständig verändernde endogene und exogene Einflüsse und

Anforderungen zu reagieren [47–51]. Die HRV beschreibt hierbei, wie sehr die einzelnen Herzschläge von Schlag zu Schlag zeitlich variieren. Sie bezieht sich also auf das sich verändernde Zeitintervall zwischen zwei Herzschlägen (engl. *Interbeat Intervals, IBI*), genauer auf den Abstand zweier aufeinanderfolgender Sinusknotenerregungen [49,51]. In der Praxis werden aufgrund der sicheren und technisch einfacheren Detektion meist die im EKG registrierten R-Zacken zweier aufeinanderfolgender QRS-Komplexe genutzt [52]. Dieses Zeitintervall wird daher als RR-Intervall bezeichnet und inkludiert alle Herzschläge im Messzeitraum. Das **NN**-Intervall (engl. *normal to normal beat intervals*) wird häufig synonym verwendet, bezieht sich im Gegensatz zum RR-Intervall jedoch explizit nur auf alle „normalen“, vom Sinusknoten generierten Herzschläge. Das NN-Intervall schließt Rhythmusstörungen folglich aus [49,53].

Das Herz ist kein exaktes Metronom, vielmehr variiert der Abstand physiologisch zwischen einzelnen Herzschlägen in einem bestimmten Ausmaß. Die Variationen der Herzschläge kann man als mathematisches Chaos betrachten: komplex, nichtlinear und responsiv [50,54].

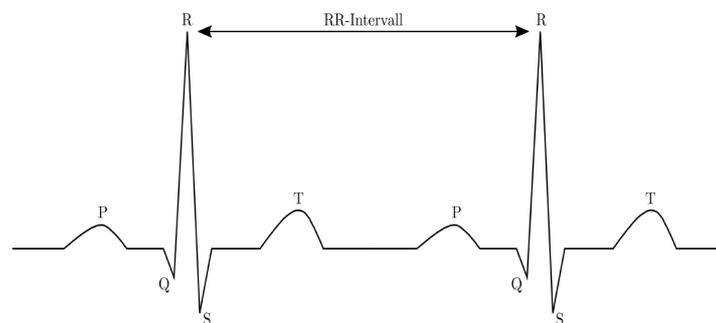


Abbildung 1: Das EKG mit seinen Komponenten. Das RR-Intervall beschreibt den zeitlichen Abstand zweier aufeinanderfolgender Herzschläge und bildet die Grundlage für die Messung der Herzfrequenzvariabilität.

Die zeitliche Variation des Herzschlages steht unter dem konsequenten Einfluss des ANS. Die HRV spiegelt somit die kurzfristigen Einflüsse von Sympathiko- und Parasympathikotonus (bzw. deren komplexes dynamisches Verhältnis) auf die Aktivität und die Funktion des Herzens wider. Sie gibt dabei nicht nur Informationen über die Beanspruchung des Herzkreislaufsystems, sondern auch zur Qualität der Herzkreislaufregulation. Die HRV erlaubt es, die neurokardiale Beziehung mathematisch

zu beschreiben [47–49,55,56]. Über die Bestimmung der HRV können folglich wichtige diagnostische Informationen gewonnen werden. Eine veränderte HRV kann beispielsweise Hinweise auf eine autonome Dysbalance geben [57]. Prinzipiell wird eine hohe HRV als physiologisch günstig gesehen. Gesunde Menschen besitzen also eine höhere HRV als solche mit einem gestressten Herzkreislaufsystem. Eine reduzierte HRV repräsentiert eine reduzierte neurokardiale Regulationskapazität [58–68]. Die Anpassungsfähigkeit des Herzkreislaufsystems an unterschiedliche Kreislaufbelastungen ist in diesem Fall vermindert. Es konnte gezeigt werden, dass eine Verminderung der HRV als unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Gesamtmortalität gilt [49,59,62]. Zudem sind verschiedene, insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen mit einer erniedrigten HRV assoziiert [58,69–73]. Für Postmyokardinfarktpatienten beispielsweise besitzt ein Abfall der HRV hinsichtlich der Risikostratifizierung große Bedeutung [58,74,75]. Eine Reduktion der HRV lässt sich unter anderem auch bei einer autonomen diabetischen Neuropathie mit kardialer Beteiligung finden [76–78]. Prinzipiell kann aber auch eine erhöhte HRV wie z. B. bei bestimmten Herzrhythmusstörungen pathologisch sein und hier insbesondere bei älteren Menschen mit einer gesteigerten Mortalität einhergehen [79,80]. Zahlreiche weitere Erkrankungen weisen als Zeichen einer gestörten autonomen Balance eine Veränderung der HRV auf [66,67,81–85]. Auch für Traumapatienten konnte ein Zusammenhang von HRV und Mortalität festgestellt werden [86–92].

Neben den sympathischen und parasympathischen Einflüssen ist die HRV für weitere kurzfristige physiologische Regulationsprozesse suszeptibel. Hierzu gehören u.a. respiratorische und kardiovaskuläre Vorgänge, wie die respiratorische Sinusarrhythmie (RSA), der Barorezeptorreflex und der sich rhythmisch verändernde Vasotonus. Aber auch die zirkadianen Veränderungen der Körperkerntemperatur und des Metabolismus, sowie der Schlafzyklus beeinflussen die HRV und werden somit durch sie repräsentiert. Die zuletzt genannten Prozesse wirken sich vor allem auf die langfristige Variation der HR aus und werden somit durch 24 h HRV-Messungen erfasst [53].

Die Veränderung des Zeitintervalls zwischen konsekutiven Herzschlägen kann mit einem EKG oder der Photoplethysmographie nichtinvasiv bestimmt und anschließend mithilfe eines entsprechenden Algorithmus mathematisch ausgewertet werden. Für die mathematische Beschreibung der HRV werden verschiedene Analyseverfahren differenziert. Diese unterteilt man in zeitbezogene (engl. *time-domain measurements*), frequenzbezogene (engl. *frequency-domain measurements*) und nichtlineare

Analysemethoden (engl. *non-linear measurements*). Je nach Fragestellung und zu bestimmenden HRV-Parametern erfolgt die Auswahl der Methode. Der Messzeitraum kann sich hierbei, wie bereits angedeutet, von nur wenigen Minuten bis zu mehreren Stunden unterscheiden.

1.4.1 Zeitbezogene Analyse der HRV

Die zeitbezogene HRV-Analyse konzentriert sich auf die zeitlichen Änderungen des NN-Intervalls und untersucht diese hinsichtlich ihrer Varianz im Messzeitraum. Es werden verschiedene zeitbezogene HRV-Parameter berechnet, welche wiederum unterschiedliche Funktionen repräsentieren. Eine Übersicht ist in Tabelle 3 dargestellt. Einige Parameter der zeitbezogenen HRV-Analyse werden beispielsweise explizit dem Parasympathikus zugeschrieben, für andere gibt es keine eindeutige Zuordnung [53,93,94]. Es ist zudem zu beachten, dass die zeitbezogenen Parameter der HRV-Analyse stark vom Messzeitraum, welcher sich von < 1 min bis zu > 24 h erstrecken kann, und vom Aktivitätsmuster einer Person abhängig sind. Interessanterweise erhöhen sich die zeitbezogenen HRV-Parameter bei längerem Messzeitraum [95].

Tabelle 3: Time Domain – Parameter der zeitbezogenen HRV-Analyse nach [49,53,94,96]

Parameter	Beschreibung	Einflussbereich
SDNN [ms]	Standardabweichung aller NN-Intervalle im Messzeitraum	Indikator für Gesamtvariabilität Sympathikus und Parasympathikus (RSA)
SDANN [ms]	Mittelwert der Standardabweichungen aller konsekutiven 5-min NN-Intervalle (zur Abschätzung bei Langzeitmessungen)	
RMSSD [ms]	Quadratwurzel des Mittelwerts der Summe aller quadrierten Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen	Indikator für Kurzzeitvariabilität V.a. Parasympathikus
SDNN Index [ms]	Mittelwert der Standardabweichungen aller normalen NN-Intervallen 5-minütiger Aufzeichnungssegmente (über 24 h)	

NN50 []	Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die > 50 ms voneinander abweichen	Parasympathikus
pNN50 [%]	Prozentsatz aufeinanderfolgender NN-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander abweichen	Parasympathikus

Mithilfe der Standardabweichung aller NN-Intervalle im Messzeitraum (**SDNN**, engl. *Sandard Deviation of all NN-intervals [ms]*) kann die Gesamtvariabilität der HRV beurteilt werden, wobei eine hohe SDNN einer hohen Gesamtvariabilität der HRV entspricht. In der konventionellen 24 h Langzeitmessung tragen neben dem Sympathikus und dem Parasympathikus weitere vor allem langsame (z.B. zirkadiane) Prozesse zur HRV bei [97]. Die Langzeitmessung wird für die kardiale Risikostratifizierung genutzt und gilt als guter Prädiktor für Morbidität und Mortalität. In der 5-minütigen Kurzzeitmessung wird die HRV jedoch primär durch die parasymphatisch vermittelte RSA beeinflusst [50]. Der Mittelwert der Standardabweichungen aller konsekutiven 5-min NN-Intervalle im Messzeitraum (**SDANN**, engl. *Sandard Deviation of the Average of NN-intervals in all 5 min segments of the entire recording [ms]*) korreliert mit der SDNN und dient ebenfalls der Abschätzung der HRV bei Langzeitmessungen. Die SDANN, bietet jedoch keine zusätzlichen Informationen und gilt daher als redundant [50]. Für Kurzzeitmessungen eignet sich hingegen die Bestimmung der Quadratwurzel des Mittelwertes der quadrierten Differenzen konsekutiver NN-Intervalle (**RMSSD**, engl. *Root Mean square of the Successive Differences [ms]*). Diese spiegelt zuverlässig den parasymphatischen Einfluss auf die Herzfrequenz wider [98]. Weitere zeitbezogene HRV-Parameter sind die absolute Anzahl aller konsekutiver NN-Intervalle die länger als 50 ms sind (**NN50** []) und der prozentuale Anteil derer an der Gesamtzahl der NN-Intervalle (**pNN50** [%]). Beide brauchen eine mindestens zweiminütige Aufzeichnungszeit, korrelieren mit der RMSSD und repräsentieren ebenfalls die parasymphatische Aktivität [98]. Der SDNN Index beschreibt den Mittelwert der Standardabweichungen aller normalen NN-Intervalle 5-minütiger Aufzeichnungssegmente über einen Messzeitraum von 24 h. Er misst den Einfluss des ANS auf die HRV, kann aber nicht klar zugeordnet werden [50].

1.4.2 Frequenzbezogene Analyse der HRV

Die Grundlage der frequenzbezogenen HRV-Analyse stellt die Berechnung der spektralen Leistungsdichte (**PSD**, engl. **P**ower **S**pectral **D**ensity) aus den aufgezeichneten NN-Intervallen dar. Die PSD kann mithilfe mathematischer Verfahren für verschiedene, vorher definierte Frequenzbereiche (Frequenzbänder) aus dem Gesamtspektrum geschätzt werden und beschreibt wie sich Varianz und Amplitude dieser Frequenzbänder in der Gesamtleistung (**TP**, engl. **T**otal **P**ower [ms²]) verteilen. Sie zerlegt die Gesamt-HRV somit in ihre verschiedenen Rhythmusteilkomponenten [49,50]. Die Berechnung der PSD kann z.B. mithilfe der nichtparametrischen **F**ast **F**ourier **T**ransformation (**FFT**) oder der parametrischen **A**uto**r**egression (**AR**) erfolgen [49,99]. Beide bieten verschiedene Vor- und Nachteile, allerdings wird die FFT häufig aufgrund ihrer geringeren Komplexität und der dadurch bedingt verbesserten Prozessierungsgeschwindigkeit genutzt. Beide Methoden setzen eine regelmäßige Signalabtastung voraus. Da die Abtastung der NN-Intervalle jedoch per se unregelmäßig erfolgt, müssen die aufgezeichneten Daten vorverarbeitet, also einer Interpolation und einem Resampling unterzogen werden. Obwohl insbesondere die FFT als verlässliche Methode zur Berechnung der PSD gilt, wird die Datengenauigkeit aufgrund der notwendigen Vorverarbeitung der Signale negativ beeinflusst. Als weitere Möglichkeit kann deshalb das **L**omb-**S**cargle-**P**eriodogramm (**LSP**) herangezogen werden. Für diese Methode kann das nicht-äquidistant abgetastete Signal direkt genutzt werden. Aufgrund der fehlenden Notwendigkeit der Interpolation erzielt das LSP bessere Ergebnisse als die klassischen Methoden, wie beispielsweise die FFT [100–104]. Eine Übersicht über die verschiedenen in der frequenzbezogenen HRV-Analyse berechneten Frequenzbänder ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Frequency Domain – Parameter der frequenzbezogenen HRV-Analyse nach [49,50,53,94,96]

Parameter	Geschätzter Frequenzbereich und Periodendauer	Einflussbereich
Ultra Low Frequency [ms^2]	$\leq 0,003 \text{ Hz}$ $\geq 5:30 \text{ min}$	Zirkadiane Rhythmik
Very Low Frequency [ms^2]	$0,003 - 0,04 \text{ Hz}$ $25 \text{ s} - 5:30 \text{ min}$	Insbesondere kardiales System (zudem zirkadiane Rhythmik, Thermoregulation, Vasomotorentonus, RAAS)
Low Frequency [ms^2]	$0,04 - 0,15 \text{ Hz}$ $7 - 25 \text{ s}$	Parasympathikus und Sympathikus (Baroreflexpeak)
High Frequency [ms^2]	$0,15 - 0,4 \text{ Hz}$ $2,5 - 7 \text{ s}$	Parasympathikus (RSA)
LF/HF [%]	–	Ggf. Sympathovagale Balance
Total power [ms^2]	$0,00001 - 0,4 \text{ Hz}$	Gesamtspektrum aller Frequenzbereiche; Indikator für Gesamtvariabilität

Das **High Frequency Band (HF)** liegt zwischen 0,15 und 0,4 Hz und weist eine Periodendauer von ca. 2,5 bis 7 s auf. Die HF steht im engen Zusammenhang mit der parasympathischen Modulation der HR und korrespondiert dabei eng mit dem Atemzyklus (Synonym „*respiratory band*“): Während der Inspiration steigt die HR aufgrund einer Reduktion des vagalen Tonus und umgekehrt nimmt sie während der Expiration durch eine Zunahme der parasympathischen Aktivität ab. Diese phasische Veränderung der HR erfolgt aufgrund komplexer zentraler und peripherer Mechanismen und wird als **respiratorische Sinusarrhythmie (RSA)** bezeichnet. Interessanterweise kann das Ausmaß der RSA in gesunden Individuen durch eine langsame, tiefe Atmung erhöht werden, ohne dabei den vagalen Tonus zu verändern. Somit repräsentiert die Power der HF nicht die parasympathische Aktivität an sich, sondern vielmehr die vagale Modulation der HR [105–108]. Eine adäquate dynamische Modulation der HR durch den Parasympathikus ist für die kardiovaskuläre Gesundheit bedeutsam, ein reduzierter oder

gestörter vagaler Einfluss auf die HR geht hingegen mit einer erhöhten Mortalität einher [68]. Zudem konnte eine reduzierte Power in der HF in mehreren kardialen Pathologien gefunden werden. Eine Reduktion korreliert unter anderem mit Stress, Panik- oder Angststörungen [53,109–113].

Der Frequenzbereich des **Low Frequency Bandes (LF)** reicht von 0,04 bis 0,15 Hz und hat dementsprechend eine Periodendauer von 6,6 bis 25 s. Die Interpretation der LF ist nicht so eindeutig wie die der HF und wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Initial wurde das LF Band insbesondere der sympathischen Aktivität zugeschrieben, weshalb mithilfe der LF/HF-Ratio das Verhältnis zwischen Sympathikus und Parasympathikus dargestellt werden sollte. Diese Hypothese ergab sich aus ambulanten 24-h-Beobachtungen. Während dieser Beobachtungen kam es jedoch beispielsweise aufgrund stärkerer körperlicher Aktivitäten der Probanden im Tagesverlauf zur vermehrten sympathischen Aktivität [48,114,115]. Dementgegen konnte gezeigt werden, dass in Ruhe insbesondere die vagal vermittelte Blutdruckregulation der Barorezeptoraktivität die Power der LF (Synonym „*baroreceptor range*“) generiert. Der Einfluss des Parasympathikus im LF-Bereich reicht hierbei von 0,05 bis 0,15 Hz [116,117]. Der Sympathikus andererseits hat keinen Einfluss auf den Frequenzbereich oberhalb von 0,1 Hz [48,49,51,56,115–122]. Beide ANS-Komponenten tragen somit je nach Aufzeichnungskontext zur LF bei. Mittlerweile ist es zudem allgemein akzeptiert, dass sich Parasympathikus und Sympathikus nicht immer gegenläufig verhalten, sondern auch simultan aktiv sein können. Dies erschwert die Interpretation der LF/HF-Ratio und unterstreicht die Bedeutung des Aufzeichnungskontextes [123–125].

Das **Very Low Frequency Band (VLF)** liegt zwischen 0,003 und 0,04 Hz und weist eine Periodendauer von 25 s bis 5:30 min auf. Auch eine Verminderung der Power in der VLF konnte in verschiedenen Krankheitsbildern gezeigt werden [126,127]. Zudem zeichnet sich eine erniedrigte Power im VLF-Bereich durch eine stärkere Assoziation zur Gesamtmortalität als eine Verminderung der Power in den LF- oder HF-Frequenzbändern aus [59,128,129]. Obwohl eine physiologische VLF demnach für die Gesundheit eines Menschen besonders bedeutsam ist, waren die Mechanismen, die zur VLF beitragen, lange Zeit unverstanden [73,130,131]. Das ANS trägt, wenn überhaupt nur zu einem geringen Anteil zur VLF bei (hier im Zusammenhang mit physischer Aktivität, der Thermoregulation, dem RAAS und dem Vasomotorentonus). Neuere Studien lassen jedoch insbesondere einen kardialen Ursprung des VLF-Bandes vermuten. Diesen Studien zufolge wird durch die Stimulation afferenter Neurone im Herzen das intrinsische

Nervensystem des Herzens, ein aus verschiedenen Feedback- und Feedforward-Loops bestehende System, aktiviert, welches hauptsächlich für die Power der VLF verantwortlich ist. Die kardialen Neurone wiederum stehen in enger Verbindung mit extrinsischen kardialen Ganglien und dem Rückenmark [132–134].

Das Ultra Low Frequency Band (ULF) liegt unterhalb von 0,003 Hz und weist eine Periodendauer von mindestens 5:30 min auf. Hauptsächlich trägt die zirkadiane Oszillation der HR zur Power dieses Bandes bei, aber auch weitere ebenfalls langsam ablaufende Prozesse, wie die Regulation der Körperkerntemperatur, der Metabolismus oder das RAAS werden wahrscheinlich durch das ULF Band repräsentiert [49,135]. Aufgrund der zeitlichen Länge dieser Prozesse wird eine Aufzeichnungsdauer von mindestens 24 h benötigt [73]. Verschiedene psychiatrische Erkrankungen beispielsweise zeigen deutlichen Veränderungen im ULF Band [136,137].

Die TP ist die Summe der verschiedenen Frequenzbänder (ULF, VLF, LF und HF für 24h-Messungen und VLF, LF und HF für kürzere Messzeiträume) und repräsentiert die Gesamt-HRV [49,94]. Die Relative Power (RP [nu]) ist der prozentuale Anteil eines Frequenzbandes an der TP (relative Very Low Frequency (rVLF), relative Low Frequency (rLF), relative High Frequency (rHF)).

1.4.3 Nichtlineare Analyse der HRV

Für die nichtlineare Analyse der HRV stehen mehrere Methoden zur Verfügung. Eine Analysemöglichkeit stellt die graphische Darstellung der Abhängigkeiten aufeinanderfolgender NN-Intervalle im sogenannten Poincaré-Diagramm (auch „*return map*“) dar. Hierbei wird jedes NN-Intervall gegen das nächstfolgende in ein Koordinatensystem aufgetragen [53,138]. Es entsteht eine Punktwolke, an welche eine Ellipse angepasst wird. Aus der Geometrie dieser Ellipse können verschiedene nichtlineare HRV-Kenngrößen bestimmt werden. SD1, die Standardabweichung der Punkteabstände zu der Funktion $y = x$ („*identity axis*“), beschreibt die Weite der Ellipse. SD1 repräsentiert die Kurzzeitvariabilität und korreliert unter anderem mit der Power der HF [139]. SD2, die Streuung der Punkte um die Funktion $y = -x + \overline{NN}$ („*perpendicular axis*“), beschreibt den Längsdurchmesser der Ellipse. SD2 repräsentiert die kurz-, aber insbesondere auch die langzeitige Variabilität und korreliert mit der Power im LF-Band [53,138,140–142]. Der Quotient SD1/SD2 stellt ein bestimmtes Verhältnis zwischen kurz-

und langfristiger HRV dar. Er beschreibt die autonome Balance und korreliert mit dem LF/HF-Ratio [53,143–146]. Eine Übersicht über die verschiedenen nichtlinearen HRV-Parameter ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Non-linear Domain – Parameter der nichtlinearen HRV-Analyse nach [49,50,53,94,96]

Parameter	Beschreibung	Einflussbereich
SD1 [ms]	Standardabweichung der Punkteabstände zum Querdurchmesser der Punktwolke	Kurzzeitige HRV
SD2 [ms]	Standardabweichung der Punkteabstände zum Längsdurchmesser der Punktwolke	Kurz- und v.a. langezeitige HRV
SD1/SD2 [%]	Verhältnis aus SD1 und SD2	Verhältnis der kurzzeitigen und langfristigen HRV-Änderungen
Approximate Entropy []	Regelmäßigkeit und Komplexität von Zeitreihen	–
Sample Entropy []		

Weitere nichtlineare HRV-Merkmale sind die approximierte und die Stichproben-Entropie. Die approximierte Entropie (engl. **Approximate Entropy**, **AppEn**) beschreibt die Regelmäßigkeit und Komplexität von Fluktuationen in einer Zeitreihe. Sie misst die Wahrscheinlichkeit, dass sich in einer NN-Reihe auftretende Muster wiederholen bzw. voneinander unterscheiden [147]. Niedrige AppEn Werte der HRV entsprechen einer hohen Regelmäßigkeit von Mustern in der NN-Reihe, hohe Werte hingegen indizieren, dass die Muster in einer NN-Reihe unregelmäßig und nicht vorhersehbar bzw. die Ähnlichkeit von Mustern zufällig ist [53,148]. Genauso wie die AppEn misst auch die Stichprobenentropie (engl. **Sample Entropy**, **SampEn**) diese Regelmäßigkeit und Komplexität von Mustern in einer Zeitreihe. Als verbesserte Analyseverfahren der Entropie ist sie jedoch robuster als die AppEn und kann gleichzeitig für kürzere Zeitreihen und damit kürzere Aufzeichnungszeiten angewandt werden [53,149].

1.5 Zielsetzung dieser Arbeit

Das Ziel dieser Pilotstudie ist die Untersuchung der HRV hinsichtlich der nichtinvasiven Detektion eines Schlagvolumenabfalls während einer zentralen Hypovolämie. Unter Verwendung eines LBNP-Modells soll eine progressive zentrale Hypovolämie kontrolliert simuliert und der diagnostische Werte der HRV evaluiert werden.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

Diese Arbeit ist eine prospektive monozentrische Pilotstudie, die an der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin in Kollaboration mit der Technischen Universität Berlin (Fakultät Elektrotechnik und Informatik, Institut für Energie- und Automatisierungstechnik, Fachgebiet Elektronik und medizinische Signalverarbeitung, Prof. Dr.-Ing. Reinhold Orglmeister) durchgeführt wurde.

Vor Studienbeginn erfolgte eine internationale Studienregistrierung (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03481855, applied on 5th of March 2018, first posted on 29th of March 2018, principal investigator: Aarne Feldheiser (A.F.) [150]). Zudem lag ein positives Votum der Ethikkommission und des Datenschutzbeauftragten der Charité vor (EA1/249/17). Die Studie wurde unter Einhaltung der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Patientenrekrutierung und die Datenerfassung erfolgte vom 06. März 2018 bis zum 11. April 2018 am Campus-Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

2.2 Patientenkollektiv

In unsere Studie wurden männliche Probanden zwischen 18 und 40 Jahren eingeschlossen. Zu den Ausschlusskriterien gehörten beispielsweise: klinische Zeichen einer reduzierten kardiopulmonalen Kapazität oder anamnestische Hinweise auf eine Synkope bzw. die Disposition zur Hypotonie, chronische Vorerkrankungen, eine bestehende Dauermedikation oder relevante Pathologien in der TTE-Baseline-Untersuchung. Bei der Studienpopulation handelte es sich demzufolge um gesunde Probanden. Eine Übersicht über alle Ein- und Ausschlusskriterien ist in Tabelle 6 zusammengefasst.

Insgesamt wurden 30 Probanden zwischen 21 und 35 Jahren in die Studie eingeschlossen. Sie wurden vor Studienbeginn mündlich und schriftlich über das Versuchsprotokoll sowie potentielle Risiken informiert. Ihre freiwillige Teilnahme bestätigten sie durch eine schriftliche Einverständniserklärung. Hinsichtlich der während des Versuchsprotokolls erfassten Daten blieben die Probanden verblindet. Des Weiteren wurden wichtige demographische Daten wie Alter, Größe und Geschlecht vor

Durchführung des Versuchsprotokolls erhoben. Alle erfassten Daten wurden pseudonymisiert.

Während des gesamten Versuchs war ein Studienarzt zur Überwachung des Probanden anwesend. Bei subjektiven Symptomen wie z.B. Unwohlsein, Schwindel, Übelkeit, starkes Schwitzen oder Schwarzwerden vor Augen hatte der Proband zu jedem Zeitpunkt des Versuchs die Möglichkeit diesen zu beenden. Bei klinischen Zeichen einer hämodynamischen Dekompensation konnte der Versuch jederzeit auch durch den Studienarzt unterbrochen werden.

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> ○ Aufklärung und schriftliche Einverständniserklärung ○ Gültige Krankenversicherung ○ Männliches Geschlecht
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> ○ Alter < 18 und > 40 Jahre ○ Fehlende Deutschkenntnisse ○ Fehlendes Einverständnis zur Speicherung und Weitergabe von Daten innerhalb der Studie ○ Anhalt für chronische Erkrankungen (kardiovaskulär, nephrologisch, pulmonal, neurologisch, metabolisch, gastrointestinal) ○ Dauermedikation ○ Klinische Zeichen einer reduzierten kardiopulmonalen Belastbarkeit ○ Klinische Zeichen einer akuten Erkrankung ○ Teilnahme an einer prospektiven Interventionsstudie während des Studienzeitraums ○ Anamnestische Hinweise auf Synkopen oder Disposition zur Hypotonie ○ Klinische Zeichen der arteriellen Hypertonie ○ Klinische Zeichen einer Inguinalhernie ○ Relevante Pathologien in der Baseline-Untersuchung der transthorakalen Echokardiographie

2.3 Datenerhebung

2.3.1 Versuchsaufbau

In unserer Studie wurde ein LBNP-Modell verwendet. Der Aufbau des LBNP-Modells für unsere Studie orientierte sich an dem von Tymko publizierten Artikel „How to build a

lower-body differential pressure chamber integrated on a tilt-table: A pedagogy tool to demonstrate the cardiovascular baroreflex“ [151]: Unser Modell bestand hierbei aus einer Kammer, welche den Unterkörper eines liegenden Probanden umschließt. Der Kammerrahmen wurde aus Massivholz gebaut, die Kammerwände bestanden aus Sperrholz. Mithilfe von kommerziell erhältlichem Silikongel wurde die Konstruktion versiegelt und durch einen Neopren-Kayak-Skirt auf Beckenkammhöhe des Probanden luftdicht abgeschlossen. Anschließend konnte in der Kammer ein durch eine als Vakuumquelle genutzter Trockensauger (VS06B1110, Siemens AG, Berlin and Munich, Germany) ein definierter negativer Druck appliziert werden. Dieser wurde kontinuierlich und digital gemessen (PDA, PCE-Deutschland, Meschede, Germany). Feine Druckänderungen konnten durch in die Kammerwand integrierte Ventile reguliert werden. Der Kammerdruck war somit entsprechend der Vakuumquelle von 0 bis -60 mmHg vollkommen variabel. Ein justierbarer Fahrradsattel in der Kammer verhinderte bei appliziertem Unterdruck eine Veränderung der Position des Probanden innerhalb der Kammer.

2.3.2 Versuchsprotokoll

Der Proband wurde vor Versuchsbeginn mit der Umgebung und dem Equipment des Experiments vertraut gemacht. Anschließend wurde er in Rückenlage auf einer Liege so positioniert, dass sein Unterkörper von der LBNP-Kammer umschlossen wurde. Eine durch Lagerungskissen unterstützte leichte Linksseitenlage von 20 bis 30 ° erleichterte das mehrfach durchzuführende TTE.

Da Traumatpatienten nicht mit einer vorgegebenen AF atmen, wurde diese nicht durch uns vorgegeben und war dementsprechend zu jeder Zeit variabel.

Das Versuchsprotokoll bestand aus fünf Phasen (*Baseline* (dt. Ruhe- oder Ausgangsphase), T1, T2, T3 und *Recovery* (dt. Erholungsphase)). Der Versuch begann mit der siebenminütigen Baseline-Phase. Hier lag der Proband zwar bereits in der LBNP-Kammer, der relativ zum atmosphärischen Druck bestehende Kammerdruck war in dieser initialen Phase jedoch bei 0 mmHg. Als Referenz wurden hier hämodynamische Ausgangswerte erhoben. Anschließend erfolgte die Applikation des Unterdrucks in drei aufeinanderfolgenden Dekompressionsstufen: -15 mmHg (T1), -30 mmHg (T2) und -45 mmHg (T3), wobei jede Stufe erneut für sieben Minuten gehalten wurde. Aufgrund einer möglichen initialen Druckschwankung beim Wechsel zur nächsten Dekompressionsstufe

dienten die ersten zwei Minuten einer jeden Dekompressionsstufe zur genauen Nachregulierung des Drucks (engl. *data exclusion zones*). Diese zwei Minuten wurden eindeutig gekennzeichnet, um ausschließlich die darauffolgenden fünf Minuten in die Datenerfassung miteinzubeziehen. Während dieses Datenerfassungszeitraums wurde ein stationärer Zustand (engl. *steady state*) angenommen. Nach Durchlaufen der drei Dekompressionsstufen folgte die Erholungsphase, indem der Kammerdruck zurück auf 0 mmHg gesenkt wurde. Dies geschah kontinuierlich und langsam über einen Zeitraum von zwei Minuten, um Komplikationen aufgrund einer zu schnellen Volumenverschiebung aufgrund der Druckveränderung zu vermeiden. Diese letzte Phase dauerte mindestens zehn Minuten an. Die Überwachung durch den Studienarzt war erst bei vollständigem Wohlbefinden des Probanden und Normalisierung seiner Vitalparameter abgeschlossen. Eine Übersicht über das Versuchsprotokoll ist in Tabelle 7 und graphisch in Abbildung 2 zusammengefasst.

Während des ganzen Versuchs wurden kontinuierlich ein Standard-3-Kanal-EKG aufgezeichnet und photoplethysmographische Messungen am Finger und im Ohr durchgeführt. In jeder Dekompressionsstufe wurde zudem einmalig eine Minute vor dem Wechsel zur nächsten Dekompressionsstufe nichtinvasiv der DBP, SBP und MAP mittels automatischer oszillometrischer Blutdruckmessung (Nihon Kohden BSM-3000) am rechten Oberarm des Probanden bestimmt. Zusätzlich wurde in jeder Stufe eine durch einen von der „European Society of Cardiology“ / „European Association of Cardiovascular Imaging“ (Adult Transthoracic Echocardiography) zertifizierten Arzt (A.F.) standardisierte TTE-Untersuchung durchgeführt. Die Messung erfolgte mit einem GE Healthcare Vivid S70 Sonographiegerät in den letzten zwei Minuten einer jeden Stufe.

Tabelle 7: Übersicht des Versuchsprotokoll mit geschätztem, simuliertem Blutverlust nach [45,152]

Zeit [min]	Druck [mmHg]	Phase	Simulierter Blutverlust
00 – 07	0	Baseline	–
07 – 09	0 → -15	Erreichen Solldruck	–
09 – 14	-15	T1	Mild ⇒ 400 – 550 ml 10 % des Blutvolumens
14 – 16	-15 → -30	Erreichen Solldruck	–
16 – 21	-30	T2	Moderat ⇒ 550 – 1000 ml 10 – 20 % des Blutvolumens
21 – 23	-30 → -45	Erreichen Solldruck	–
23 – 28	-45	T3	Schwer ⇒ >1000 ml >20 % des Blutvolumens
28 – 30	-45 → 0	Erreichen Solldruck	–
30 – 40	0	Recovery	–

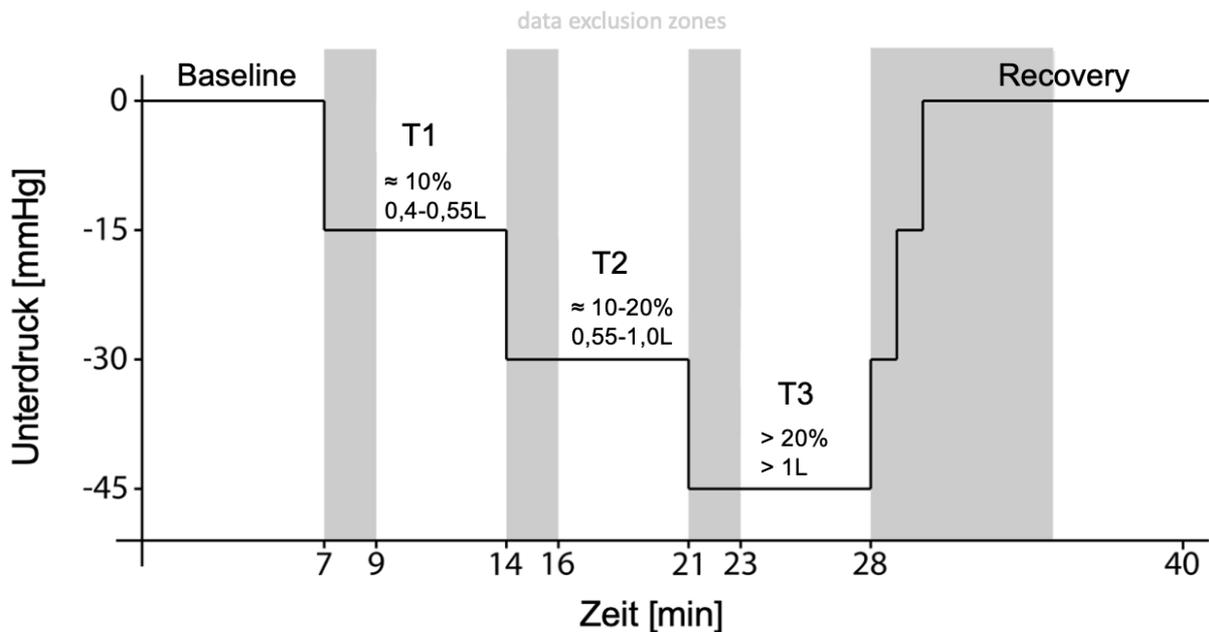


Abbildung 2: Graphische Übersicht des Versuchsprotokolls mit geschätztem, simuliertem Blutverlust (relativ und absolut) nach [45,152]

2.3.3 Echokardiographische Untersuchung

Ziel des LBNP-Modells ist es eine zentrale Hypovolämie durch einen auf den Unterkörper applizierten negativen Druck zu induzieren, um so die physiologischen Auswirkungen einer solchen auf den Probanden zu untersuchen. Um die Entwicklung einer zentralen Hypovolämie nachzuweisen und gleichzeitig zu überwachen, wurde in jeder Phase des Versuchsprotokolls eine TTE-Untersuchung durchgeführt. Die Echokardiographie gilt als schnelles, zuverlässiges und nichtinvasives Verfahren zur Einschätzung der kardialen Funktion und des Volumenstatus. Es dient somit sehr gut der Überprüfung einer zentralen Hypovolämie. In den standardisierten TTE-Untersuchungen wurden der Volumenstatus, die Herzklappen- und -kammern sowie die links- und rechtsventrikuläre Funktion untersucht. Insbesondere wurden das SV und die **Ejektionsfraktion (EF [%])** bestimmt. Das SV dient als Kontrollparameter der Simulation einer zentralen Hypovolämie durch das LBNP-Modell. Es wird über folgende Formel berechnet:

$$SV = \pi \left(\frac{d_{LVOT}}{2} \right)^2 \times VTI_{LVOT} \quad \text{Gl. (3).}$$

Der d_{LVOT} bezeichnet den Durchmesser (d [mm]) des Ausflusstraktes des linken Ventrikels auf Höhe des Klappenannulus (engl. **Left Ventricular Outflow Tract, LVOT**). Der d_{LVOT} wurde in der frühen Systole in der parasternal langen Achse (engl. **Parasternal Long Axis View, PLAX**) ausgemessen. Das Geschwindigkeits-Zeit-Integral (engl. **Velocity Time Integral, VTI** [cm]) des systolischen Flusses in Ausströmungsrichtung im LVOT wurde mittels **Pulsed-Wave (pw)** Doppler im apikalen 5-Kammer-Blick (engl. **Apical 5-Chamber View, A5C**) bestimmt. Das VTI wurde aus neun Messungen gemittelt, welche gleichmäßig über die letzten zwei Minuten der Dekompressionsstufe verteilt bestimmt wurden. Die EF beschreibt das während der Systole relativ zum **enddiastolischen Volumen (EDV [ml])** ausgeworfene Ventrikelvolumen und berechnet sich über folgende Formel:

$$EF = \frac{SV}{EDV} \times 100 \quad \text{Gl. (4).}$$

2.4 Datenaufbereitung und Zielparameter

Die durch die Messgeräte erfassten Daten wurden im **csv**.-Dateiformat (engl. *comma-separated values*, dt. durch Komma getrennte Werte) gespeichert. Um den Informationsgehalt der erfassten Daten zu steigern, erfolgte eine Signalverarbeitung in MATLAB®. Dies beinhaltete die Filterung von Rauschen und Artefakten. Zusätzlich wurden die EKG-Aufzeichnungen visuell untersucht und die R-Zacke eines jeden QRS-Komplexes für die exakte Bestimmung des NN-Intervalls markiert. Beim Auftreten von Arrhythmien oder Extrasystolen wurde die R-Zacke des entsprechenden QRS-Komplexes annotiert und aus der Datenverarbeitung ausgeschlossen.

Anschließend erfolgten die Berechnungen der verschiedenen, bereits in der Einleitung beschriebenen HRV-Zielparameter. Hierzu zählten die zeitbezogenen HRV-Parameter SDNN, RMSSD, rSDRM, pNN50 und NN50, die frequenzbezogenen HRV-Parameter VLF, rVLF, LF, rLF, HF, relative HF, LF/HF und TP, sowie die nichtlinearen HRV-Parameter SD1, SD2, SD1/SD2, AppEn und SampEn. Die Berechnungen wurden in MATLAB® realisiert.

2.5 Statistische Auswertungsverfahren

Für die statistische Auswertung wurde das Statistik-Programm RStudio (Version 1.2.5033, Copyright 2009-2019 R Studio, Incorporated) verwendet.

Es erfolgte eine begleitende statistische Beratung durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Ph. D. Annette Aigner, M. Sc. Maja Krajewska).

Die Daten wurden deskriptiv und explorativ analysiert.

Im Rahmen der deskriptiven Analyse wurde der Gesamtverlauf der zu untersuchenden Parameter über die verschiedenen Zeitpunkte entsprechend den verschiedenen Dekompressionsstufen des Versuchsprotokolls dargestellt. Hierfür wurden wichtige statistische Maßzahlen wie Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25. und 75. Perzentile (Interquartilsabstand, engl. *Interquartile Range, IQR*), Minimum, Maximum, Standardfehler und Variationskoeffizient berechnet. Diese wurden anschließend in Boxplots visualisiert. Des Weiteren erfolgte die Prüfung der Variablen auf Normalverteilung. Aufgrund der eher als gering einzuschätzenden Fallzahl ($n = 30$) wurden für die weitere statistische Auswertung und Signifikanztestung jedoch stets

nichtparametrische Tests angewandt. Unter Verwendung des RStudio Pakets „nparLD“ wurden in einer nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten in faktoriellen Experimenten nach Brunner (engl. ***Analysis of Variance (ANOVA)-Type Statistic, ATS***) Unterschiede der Variablen im zeitlichen Verlauf berechnet [153]. Nach der Globaltestung wurde mit dem gepaarten Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (engl. *Wilcoxon signed-rank test*) als post-hoc Analyse auf mögliche Unterschiede zwischen der Baseline und den anderen Zeitpunkten getestet.

Der hämodynamische Parameter SV ist unmittelbar durch eine progressive zentrale Hypovolämie beeinflusst. Mithilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman führten wir daher eine Korrelationsanalyse zwischen dem SV-Abfall (SV relativ) und den zu untersuchenden Parametern durch. Da die HRV eine hohe interindividuelle Variabilität zeigt, wurden neben einer Gesamtkorrelationsanalyse und einer Korrelationsanalyse mit für jeden Probanden gemittelten Daten zudem die Zusammenhänge zwischen dem SV-Abfall und den zu untersuchenden Variablen in einer intra- und interindividuellen Korrelationsanalyse untersucht [3,154]. Diese Berechnungen unterstützend wurde zusätzlich eine **Rmcorr**-Korrelationsanalyse (engl. ***Repeated Measures Correlation***) durchgeführt [155,156]. Diese statistische Methode eignet sich zur Darstellung des intraindividuellen Zusammenhanges zweier Variablen bei Messwiederholungen, indem sie die Abhängigkeiten von Daten mit Messwiederholungen und die interindividuellen Unterschiede zwischen Probanden berücksichtigt.

Die diagnostische Trennfähigkeit der zu untersuchenden Variablen hinsichtlich eines SV-Abfalls von > 20 % als dichotome Outcome-Variable wurde in einem **Gray Zone Approach (GZA**, dt. Grauzonenansatz) mit **Receiver Operating Characteristic (ROC**, dt. Operationscharakteristik eines Beobachters) -Kurven näher analysiert. Der GZA umgeht es eine Population anhand eines einzelnen Cutoffs klinisch zweizuteilen. Stattdessen werden im GZA zwei Cutoffs definiert, welche die Gray Zone bilden: Der erste Cutoff schließt die Diagnose (SV-Abfall > 20 % oder kein SV-Abfall > 20 %) mit einer gewissen Sicherheit aus, der zweite schließt diese mit einer gewissen Sicherheit ein. Fällt ein diagnostischer Wert in die Gray Zone, sollten aus klinischer Sicht gegebenenfalls weitere diagnostische Schritte unternommen werden, da eine diagnostische Trennfähigkeit durch diesen Wert nicht gegeben ist. Somit hilft der GZA bei der klinischen Entscheidungsfindung in Bezug auf diesen Wert. Für die Bestimmung der Gray Zone wurde die Fläche unter der Kurve (engl. ***Area under the Curve, AUC***) der ROC-Kurve (**AUC_{ROC}**) und das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervalle (engl. ***Confidence interval, CI***)

mithilfe des Bootstrapping-Verfahrens ($n = 2000$) berechnet [157]. Anschließend wurde der beste Cutoff anhand des Youden-Indexes bestimmt [158]. Die Gray Zone wiederum wurde als das 95 %-CI des besten Cutoffs definiert [159,160]. Zur Visualisierung wurden der beste Cutoff und die Gray Zone in einen Boxplot integriert.

Sämtliche Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Alle berechneten p-Werte sind aufgrund des Studiencharakters als explorativ anzusehen, weshalb keine Adjustierung für multiples Testen erfolgte. Die berechneten p-Werte sind folgendermaßen gekennzeichnet:

Tabelle 8: Symbolbezeichnungen p-Wert

p-Wert	Symbol
$p \geq 0,05$	ns
$0,05 > p \geq 0,01$	*
$0,01 > p \geq 0,001$	**
$p < 0,001$	***

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

In der nachfolgenden Tabelle sind die demographischen Basischarakteristika des Probandenkollektivs (n = 30) dargestellt.

Tabelle 9: Demographische Basischarakteristika des Probandenkollektivs (n = 30)

Variable	Median	[IQR]
Alter [in Jahren]	27	[25 – 31]
Gewicht [kg]	79	[73 – 89]
Körpergröße [cm]	183	[181 – 187]
<i>Body Surface Area</i> [cm ²]	19950	[18975 – 21050]
<i>Body Mass Index</i> [kg/m ²]	23	[22 – 25]

3.2 Drop-Outs

Das LBNP-Versuchsprotokoll konnte für 28 der insgesamt 30 Probanden vollständig durchgeführt werden. Eine Messung eines Probanden musste aufgrund eines unerwarteten Druckverlusts während der höchsten Dekompressionsstufe beendet werden. Bei einer weiteren Messung zeigte der entsprechende Proband während der höchsten Dekompressionsstufe synkopale Symptome, weshalb dieser Versuch beendet wurde. Beide Messungen und die darauffolgenden Zeitpunkte wurden von der weiteren Datenauswertung ausgeschlossen. Weiterhin konnte das in der TTE bestimmte SV von sieben verschiedenen Probanden an insgesamt neun Zeitpunkten nicht bestimmt werden.

3.3 Nichtparametrische Analyse für longitudinale Daten

Die Ergebnisse der nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten in faktoriellen Experimenten (Signifikanzniveau der ATS) sind in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 10: Signifikanzniveaus der nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten in faktoriellen Experimente (ANOVA-type Statistik) nach [153]

Variable	p-Wert	Variable	p-Wert
SV absolut	***	Very Low Frequency	***
SV relativ	***	Relative Very Low Frequency	**
Herzfrequenz (Median)	***	Low Frequency	**
Diastolischer Blutdruck	ns	Relative Low Frequency	***
Systolischer Blutdruck	***	High Frequency	***
Mittlerer arterieller Blutdruck	ns	Relative High Frequency	***
Pulse Pressure	***	LF/HF	***
SDNN	***	Total Power	***
RMSSD	***	SD1	***
rSDRM	***	SD2	***
pNN50	***	SD1/SD2	***
NN50	***	Sample Entropy	*
		Approximate Entropy	***

3.4 Testung des Schlagvolumens

Als Kontrollparameter des LBNP-Modells, wurde das in der TTE bestimmte absolute SV bzw. dessen relative Veränderung über die fünf Zeitpunkte des Versuchsprotokolls (SV relativ) verwendet. Die Verläufe des absoluten und des relativen SV sind in den beiden folgenden Abbildungen dargestellt.

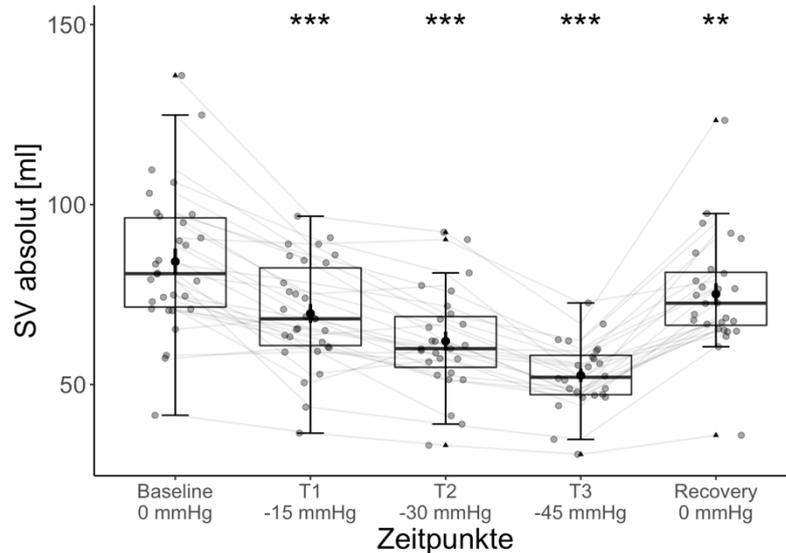


Abbildung 3: Verlauf des absoluten Schlagvolumens.

Statistische Verfahren: gepaarter Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test gegen Baseline (Asterisken über den jeweiligen Plots entsprechend des Signifikanzniveaus).

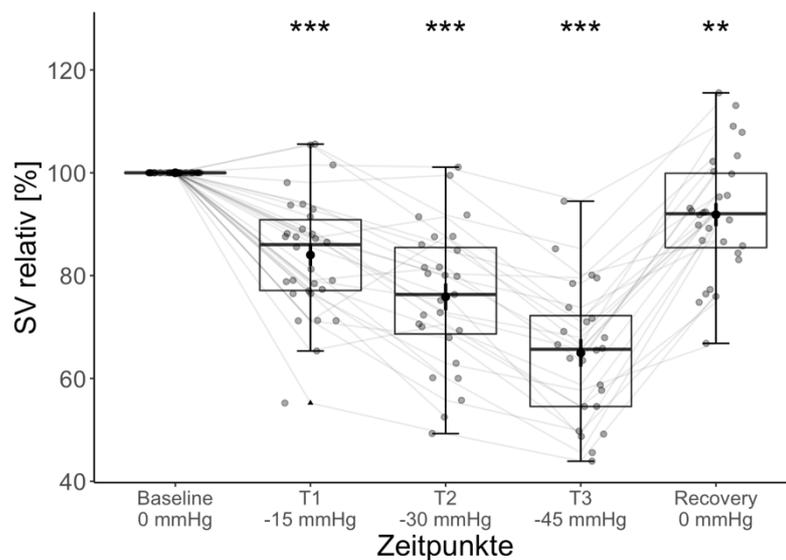


Abbildung 4: Verlauf der relativen Veränderung des Schlagvolumens.

Statistische Verfahren: gepaarter Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test gegen Baseline (Asterisken über den jeweiligen Plots entsprechend des Signifikanzniveaus).

In der nichtparametrischen Analyse für longitudinale Daten in faktoriellen Experimenten nach Brunner (ATS) waren sowohl das absolut bestimmte SV als auch die relative Veränderung des SV signifikant. Im anschließenden als post-hoc Analyse durchgeführten, gepaarten Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigten sich zudem

signifikante Unterschiede zwischen der Baseline und allen anderen Zeitpunkten. Das absolute SV fiel im Median von 81 ml (Baseline) um 29 ml auf minimal 52 ml (T3). Das relative SV sank im Median von der Baseline (100%) zur höchsten Dekompressionsstufe (T3) um 35 %.

3.5 Testung etablierter hämodynamischer Vitalparameter

Anschließend wurden die dem etablierten hämodynamischen Standardmonitoring zugehörigen Vitalparameter HR (Median), sowie DBP, SBP und MAP und der sich aus SBP und DBP ergebende **Pulse Pressure (PP)**, dt. Pulsdruck) untersucht. Sie sind in der folgenden Übersicht dargestellt.

Übersicht 1: Verlauf „klassischer“, etablierter Vitalparameter (Herzfrequenz (Median), diastolischer, systolischer und mittlerarterieller Blutdruck und Pulse Pressure).

Statistische Verfahren: gepaarter Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test gegen Baseline (Asterisken über den jeweiligen Plots entsprechend des Signifikanzniveaus).

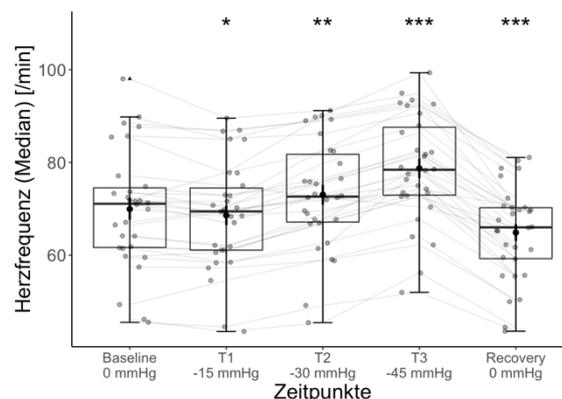


Abbildung 5: Herzfrequenz (Median)

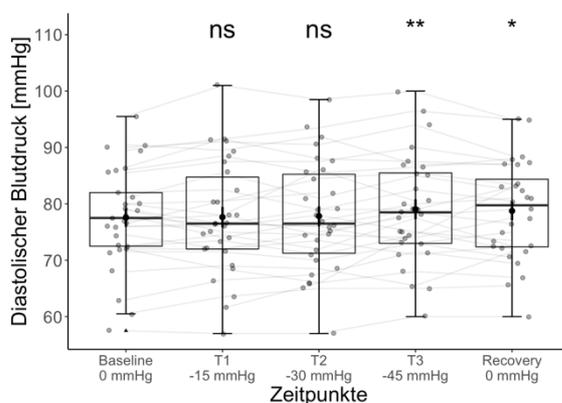


Abbildung 6: Diastolischer Blutdruck

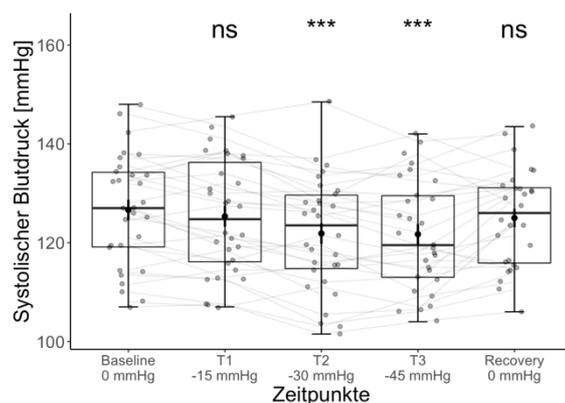


Abbildung 7: Systolischer Blutdruck

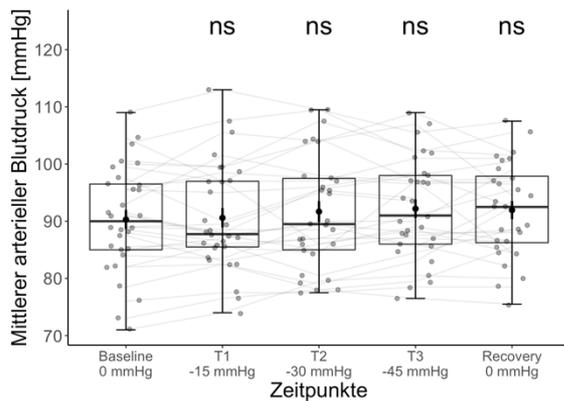


Abbildung 8: Mittlerer arterieller Blutdruck

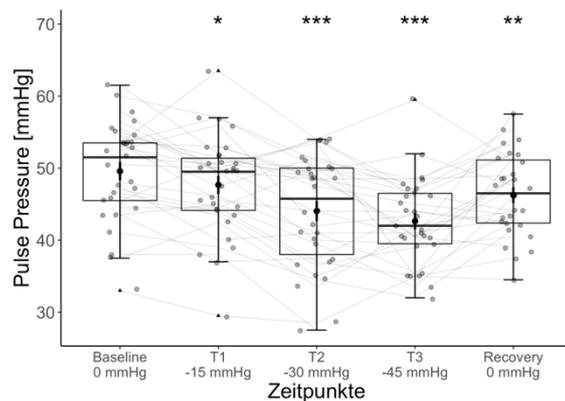


Abbildung 9: Pulse Pressure

Der Median der HR war in der ATS signifikant. In der post-hoc Analyse zeigten sich zudem signifikante Unterschiede zwischen der Baseline und allen anderen Zeitpunkten. Bezüglich der nichtinvasiv bestimmten Blutdrücke war nur der SBP in der ATS signifikant, wohingegen der DBP und der MAP sich nicht signifikant zeigten. Neben dem SBP war auch der PP in der ATS-Testung signifikant. Der DBP zeigte in der post-hoc Analyse signifikante Unterschiede zwischen der Baseline und T3, sowie zwischen der Baseline und der Recovery-Phase, jedoch nicht in der Testung zwischen der Baseline und T1 und der Baseline und T2. Der systolische Blutdruck zeigte signifikante Unterschiede zwischen der Baseline und T2 und zwischen der Baseline und T3, jedoch nicht zwischen der Baseline und T1, sowie zwischen der Baseline und der Recovery-Phase. Die Baseline des MAP zeigte keinen signifikanten Unterschied zu den anderen Zeitpunkten. Die post-hoc Testung des PP ergab durchgängig signifikante Werte.

3.6 Testung der HRV-Parameter

Es folgte die Untersuchung der HRV-Parameter. Diese wurden wie bereits beschrieben nach zeitbezogenen, frequenzbezogenen und nichtlinearen Parametern geordnet.

3.6.1 Zeitbezogene HRV-Parameter

Die Ergebnisse der zeitbezogenen Parameter sind in folgender Übersicht dargestellt.

*Übersicht 2: Verlauf der zeitbezogenen HRV-Parameter (SDNN, RMSSD, rSDRM, pNN50 und NN50).
 Statistische Verfahren: gepaarter Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test gegen Baseline (Asterisken über den jeweiligen Plots entsprechend des Signifikanzniveaus).*

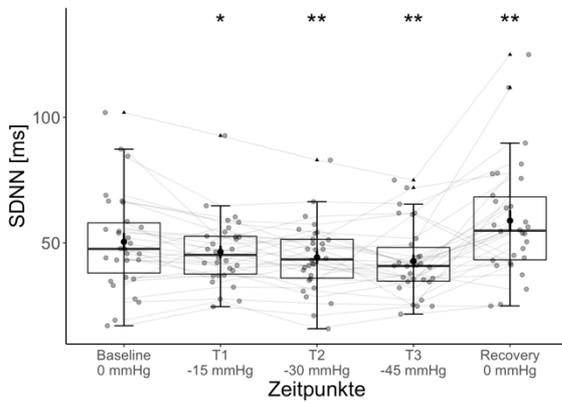


Abbildung 10: HRV – SDNN

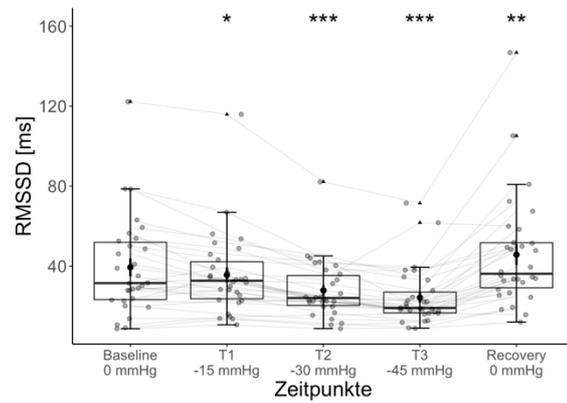


Abbildung 11: HRV – RMSSD

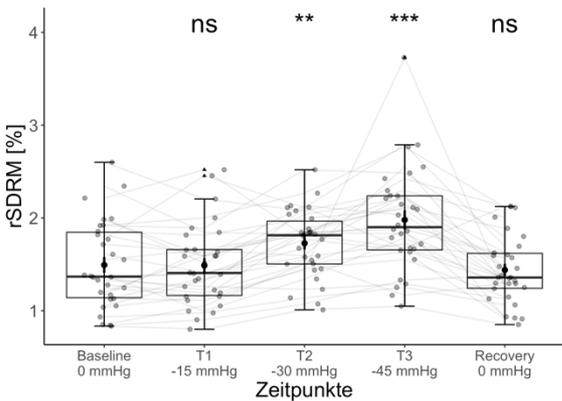


Abbildung 12: HRV – rSDRM

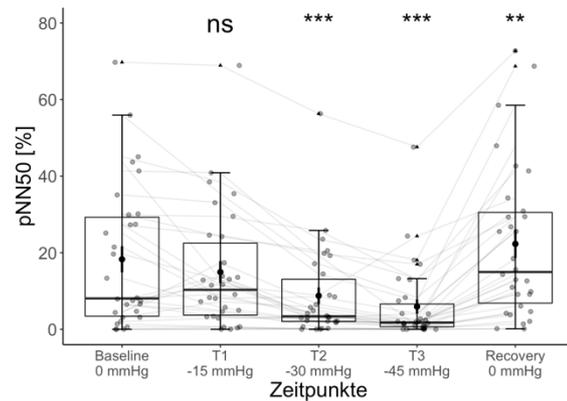


Abbildung 13: HRV – pNN50

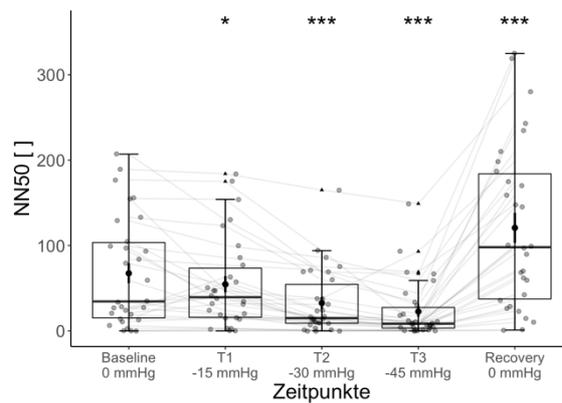


Abbildung 14: HRV – NN50

Alle zeitbezogenen HRV-Parameter zeigten in der ATS signifikante Werte. SDNN, RMSSD und NN50 zeigten in der post-hoc Analyse zudem in allen Testungen zwischen der Baseline und den anderen Zeitpunkten signifikante Unterschiede. Nichtsignifikante Unterschiede ergaben sich lediglich für rSDRM zwischen der Baseline und T1, sowie zwischen der Baseline und der Recovery-Phase und für pNN50 zwischen der Baseline und T1.

3.6.2 Frequenzbezogene HRV-Parameter

In der nächsten Übersicht werden der Verlauf und die Ergebnisse der frequenzbezogenen HRV-Parameter gezeigt.

Übersicht 3: Verlauf der frequenzbezogenen HRV-Parameter (VLF, rVLF, LF, rLF, HF, rHF, LF/HF, TP). Statistische Verfahren: gepaarter Wilcoxon-Vorzeichen Rang-Test gegen Baseline (Asterisken über den jeweiligen Plots entsprechend des Signifikanzniveaus).

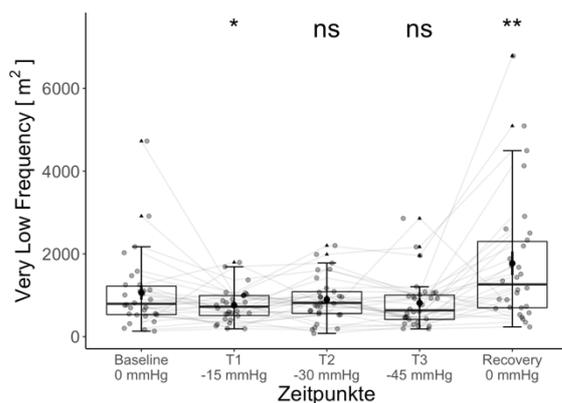


Abbildung 15: HRV – Very Low Frequency

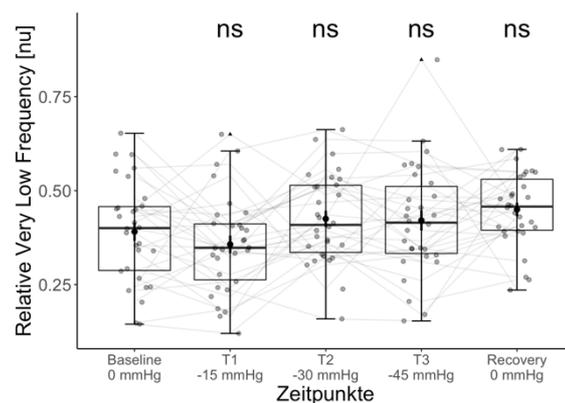


Abbildung 16: HRV – Relative Very Low Frequency

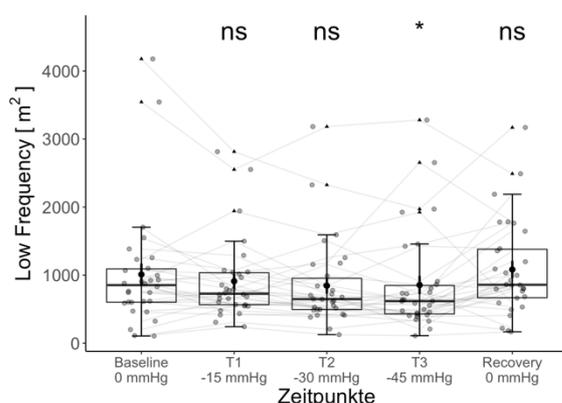


Abbildung 17: HRV – Low Frequency

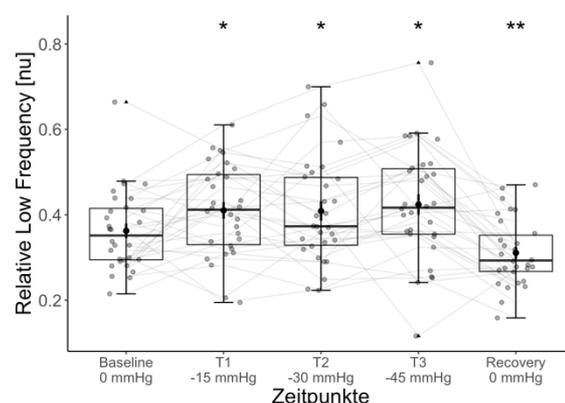


Abbildung 18: HRV – Relative Low Frequency

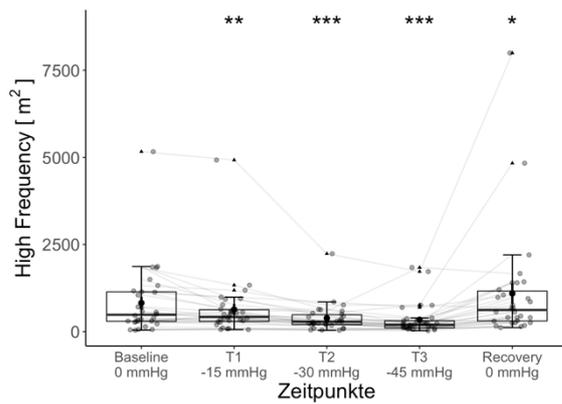


Abbildung 19: HRV – High Frequency

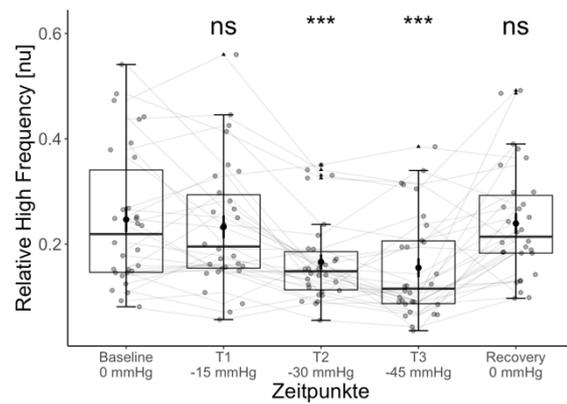


Abbildung 20: HRV – Relative High Frequency

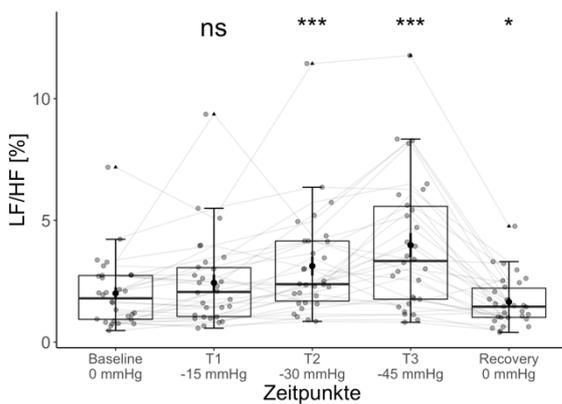


Abbildung 21: HRV – LF/HF

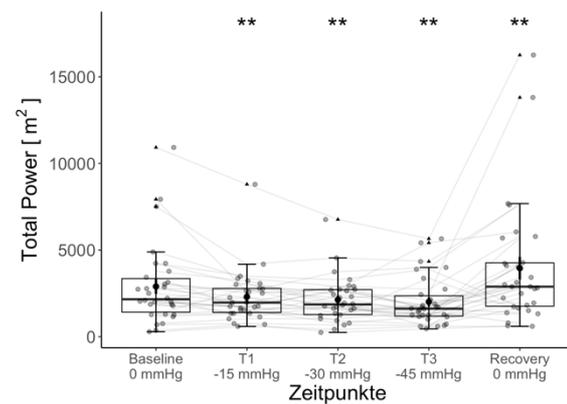


Abbildung 22: HRV – Total Power

In der ATS zeigten alle frequenzbezogenen HRV-Parameter signifikante Werte. Zudem ergaben sich für rLF, HF und TP zwischen der Baseline und allen anderen Zeitpunkten signifikante Unterschiede. rHF zeigte signifikante Unterschiede zwischen der Baseline und T2 sowie zwischen der Baseline und T3. Bezüglich des LF/HF-Ratios zeigte sich zwischen der Baseline und T1 kein signifikanter Unterschied, jedoch zwischen der Baseline und den anderen Zeitpunkten. Für LF ergab sich lediglich zwischen der Baseline und T3 ein signifikanter Unterschied. Für VLF ergaben sich zwischen der Baseline und T1, sowie zwischen der Baseline und der Recovery-Phase p-Werte $< 0,05$. rVLF zeigte durchweg keine signifikanten Unterschiede.

3.6.3 Nichtlineare HRV-Parameter

In der folgenden Übersicht sind die nichtlinearen HRV-Parameter dargestellt.

Übersicht 4: Verlauf der nichtlinearen HRV-Parameter (SD1, SD2, SD1/SD2, Sample Entropy, Approximate Entropy).

Statistische Verfahren: gepaarter Wilcoxon-Vorzeichen Rang-Test gegen Baseline (Asterisken über den jeweiligen Plots entsprechend des Signifikanzniveaus).

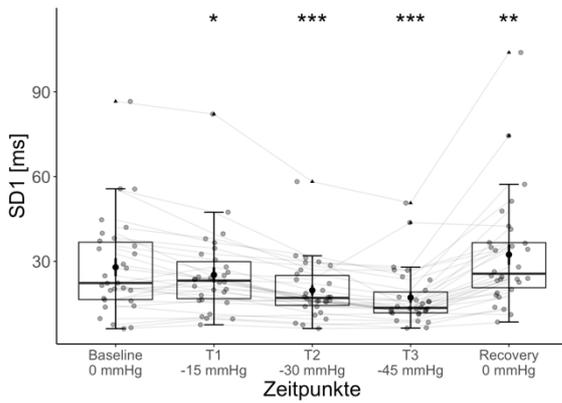


Abbildung 23: HRV – SD1

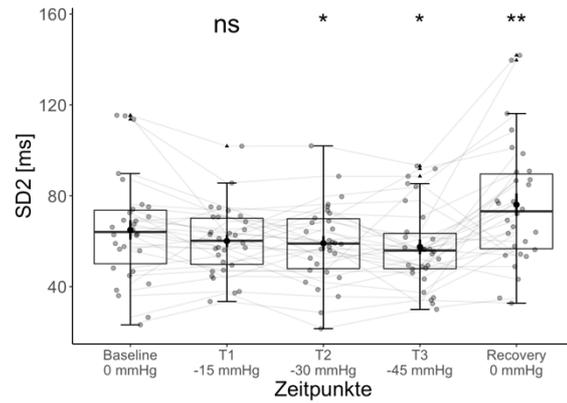


Abbildung 24: HRV – SD2

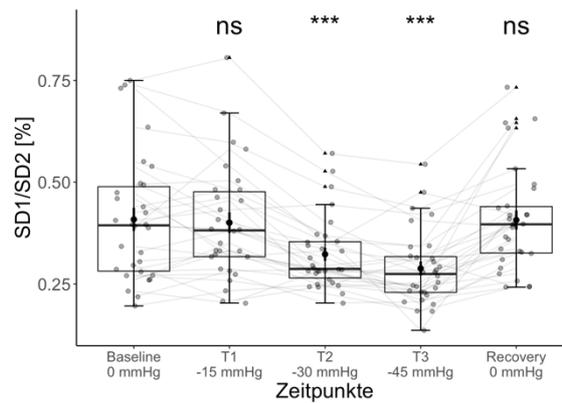


Abbildung 25: HRV – SD1/SD2

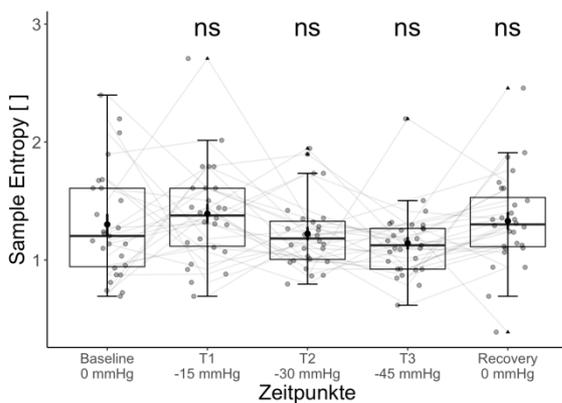


Abbildung 26: HRV – Sample Entropy

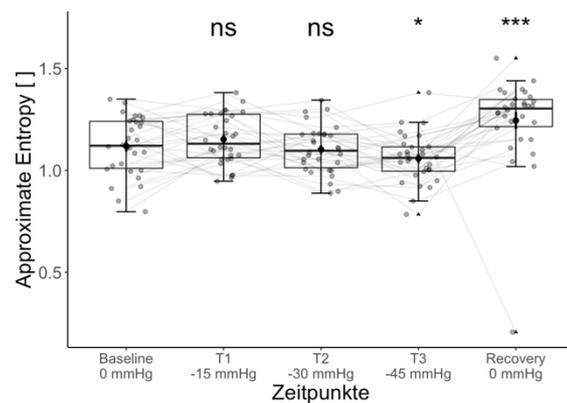


Abbildung 27: HRV – Approximate Entropy

Alle nichtlinearen HRV-Parameter waren in der ATS signifikant. In der post-hoc Analyse ergaben sich für SD1 zwischen der Baseline und allen anderen Zeitpunkten signifikante Unterschiede. SD2 zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Baseline und T1, zwischen der Baseline und den anderen Zeitpunkten jedoch schon. Für SD1/SD2 ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Baseline und T1, sowie zwischen der Baseline und der Recovery-Phase, jedoch zwischen der Baseline und T2, sowie der Baseline und T3. Für den Parameter SampEn ergaben sich in der Testung gegen die Baseline keine signifikanten Unterschiede zu den anderen Zeitpunkten. Die Baseline der AppEn zeigte signifikante Unterschiede zu T3 und der Recovery-Phase, jedoch nicht zu T1 und T2.

3.7 Korrelationsanalyse

In den Korrelationsanalysen wurde mithilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman das SV mit den verschiedenen zu untersuchenden Parametern korreliert. Weder in der Gesamtkorrelationsanalyse noch in der Korrelationsanalyse der gemittelten Daten ergaben sich moderate oder starke Zusammenhänge.

Die Ergebnisse der intraindividuellen Korrelationsanalyse und der Rmcorr-Korrelationsanalyse, sowie der Gesamtkorrelationsanalyse sind in der folgenden Abbildung dargestellt.

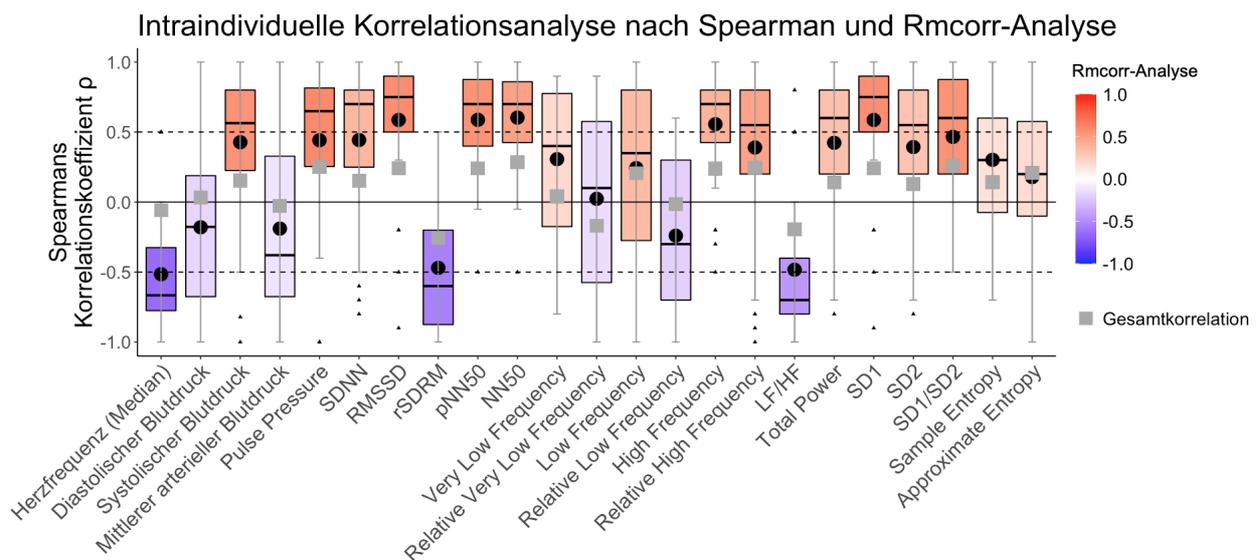


Abbildung 28: Intraindividuelle Korrelationsanalyse nach Spearman und Rmcorr-Analyse

Hierbei zeigten folgende Parameter in der intraindividuellen Korrelationsanalyse einen stark positiven Korrelationskoeffizienten $\rho > 0,5$: NN50, pNN50, RMSSD, SD1 und HF. Folgende Parameter zeigten zudem in der Rmcorr-Analyse einen stark positiven Korrelationskoeffizienten $\rho > 0,5$: PP, SD1, RMSSD, SD1/SD2, pNN50 und SBP. Folgende Parameter zeigten in der intraindividuellen Korrelationsanalyse einen mittleren positiven Korrelationskoeffizienten $\rho < 0,5$ und $\rho > 0,3$: SD1/SD2, SDNN, PP, SBP, TP, SD2, rHF, VLF und SampEn. Weiterhin zeigten folgende Parameter in der Rmcorr-Analyse einen mittleren positiven Korrelationskoeffizienten $\rho < 0,5$ und $\rho > 0,3$: NN50, rHF, HF, SDNN, LF, TP und SD2. Folgende Parameter zeigten in der intraindividuellen Korrelationsanalyse einen stark negativen Korrelationskoeffizienten $\rho < -0,5$: HR (Median). Folgende Parameter zeigten in der Rmcorr-Analyse einen stark negativen Korrelationskoeffizienten $\rho < -0,5$: HR (Median) und rSDRM. Folgende Parameter zeigten in der intraindividuellen Korrelationsanalyse einen mittleren negativen Korrelationskoeffizienten $\rho > -0,5$ und $\rho < -0,3$: LF/HF und rSDRM. Folgende Parameter zeigten in der Rmcorr-Analyse einen mittleren negativen Korrelationskoeffizienten $\rho > -0,5$ und $\rho < -0,3$: LF/HF. Die Ergebnisse der interindividuellen Korrelationsanalyse mithilfe des nach Spearman sind in der folgenden Abbildung dargestellt. Hierbei wurde der SV-Abfall mit den verschiedenen zu untersuchenden Parametern korreliert.

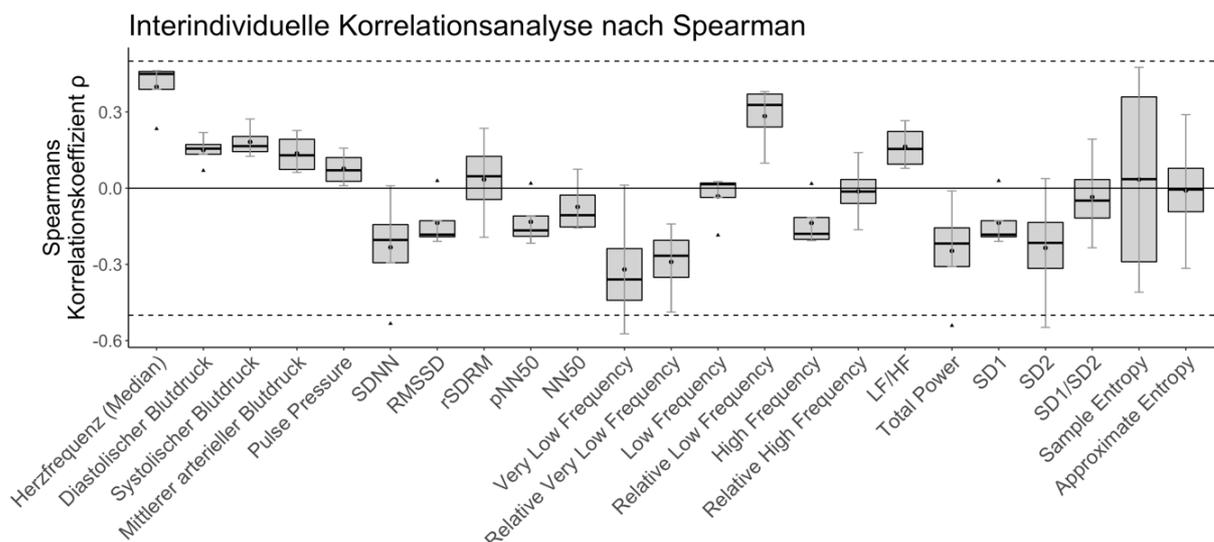


Abbildung 29: Interindividuelle Korrelationsanalyse nach Spearman

Es zeigten sich hierbei keine starken Zusammenhänge.

3.8 Gray Zone Approach

Im GZA wurde die ROC-Kurve einer jeden Variable entsprechend eines SV-Abfalls > 20 % ermittelt und die entsprechende AUC_{ROC} (95 %-CI) berechnet. Zudem wurde der beste Cutoff anhand des Youden-Indexes und das dazugehörige 95 %-CI als Gray Zone bestimmt. Der beste Cutoff und die Gray Zone wurden anschließend auf die ROC-Kurve aufgetragen. Zur Visualisierung erfolgte zudem eine Übertragung in einen Boxplot. Folgende Parameter zeigten, wie aus Tabelle 11 ersichtlich, hinsichtlich eines SV-Abfalls > 20 % signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen: SBP, PP, NN50, rVLF, LF und rHF. AUC_{SROC} waren hierbei unter 0,7.

Tabelle 11: Gray Zone Approach hinsichtlich eines SV-Abfalls >20%.

Statistische Verfahren: gepaarter Wilcoxon-Vorzeichen Rang-Test zwischen Gruppen (p-Wert entsprechend des Signifikanzniveaus) und AUC_{ROC} (mit entsprechendem 95 %-CI).

Variable	p-Wert	AUC_{ROC}	Variable	p-Wert	AUC_{ROC}
Herzfrequenz (Median)		51,5 [41,1-61,8]	Very Low Frequency		48,9 [39,0-58,8]
Diastolischer Blutdruck		53,9 [43,5-64,2]	Relative Very Low Frequency	*	60,7 [50,7-70,8]
Systolischer Blutdruck	*	60,1 [50,2-70,0]	Low Frequency	*	60,5 [50,4-70,7]
Mittlerer arterieller Blutdruck		51,5 [41,1-61,8]	Relative Low Frequency		52,2 [42,1-62,2]
Pulse Pressure	**	63,9 [54,6-73,1]	High Frequency		59,6 [50,1-69,1]
SDNN		56,3 [46,6-66,1]	Relative High Frequency	*	60,7 [51,1-70,3]
RMSSD		59,1 [49,5-68,7]	LF/HF		56,9 [47,2-66,7]
rSDRM		59,0 [49,3-68,7]	Total Power		55,7 [45,8-65,6]
pNN50		59,2 [49,6-68,9]	SD1		59,1 [49,4-68,7]
NN50	*	62,1 [52,7-71,5]	SD2		55,4 [45,6-65,3]
			SD1/SD2		59,0 [49,3-68,7]
			Sample Entropy		54,8 [44,4-65,1]
			Approximate Entropy		57,5 [47,8-67,2]

Nachfolgend sind die ROC-Kurven dargestellt. In die ROC-Kurven sind die AUC_{ROC} und die anhand des Youden-Indexes bestimmte Gray Zone (bester Cutoff [95 %-CI]) mit entsprechender Sensitivität und Spezifität eingetragen. Exemplarisch wird sowohl für die etablierten Vitalparameter als auch für die zeitbezogenen, die frequenzbezogenen und die nichtlinearen HRV-Parameter eine Auswahl gezeigt.

3.8.1 ROC-Kurven der etablierten hämodynamischen Vitalparameter

Die ROC-Kurven folgender, etablierter Vitalparameter sind exemplarisch dargestellt: HR, SBP und PP.

Übersicht 5: Gray Zone Approach der „etablierten“ Vitalparameter (Herzfrequenz (Median), systolischer Blutdruck und Pulse Pressure).

AUC_{ROC} , Best Cutoff und die Gray Zone (95 %-CI des Best Cutoffs) sind dargestellt.

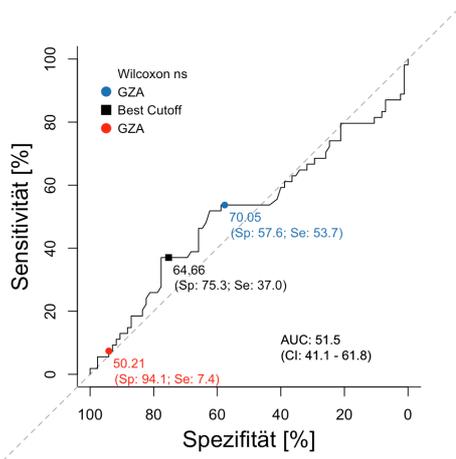


Abbildung 30: ROC-Kurve. Best Cutoff und Gray Zone Approach. Herzfrequenz (Median)

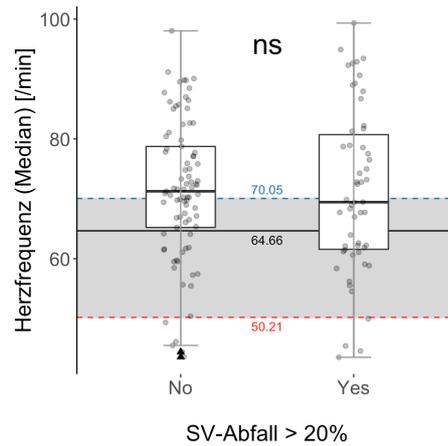


Abbildung 31: Boxplot. Best Cutoff und Gray Zone Approach. Herzfrequenz (Median)

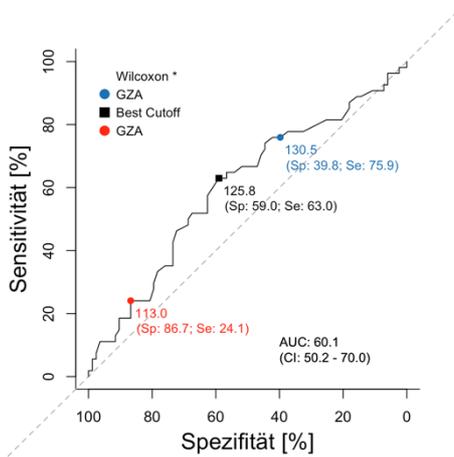


Abbildung 32: ROC-Kurve. Best Cutoff und Gray Zone Approach. Systolischer Blutdruck

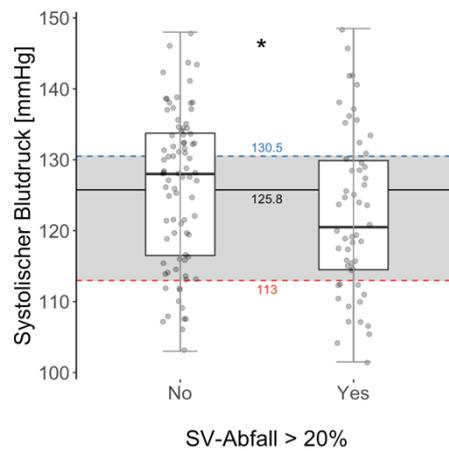


Abbildung 33: Boxplot. Best Cutoff und Gray Zone Approach. Systolischer Blutdruck

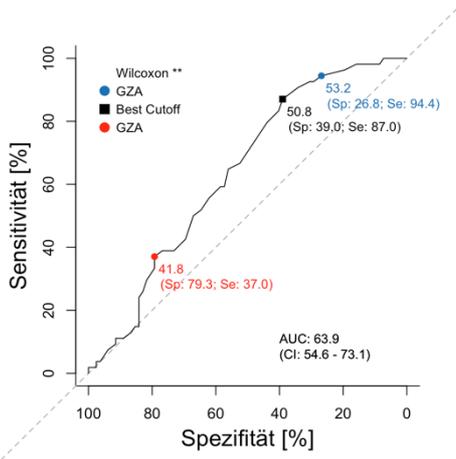


Abbildung 34: ROC-Kurve. Best Cutoff und Gray Zone Approach. Pulse Pressure

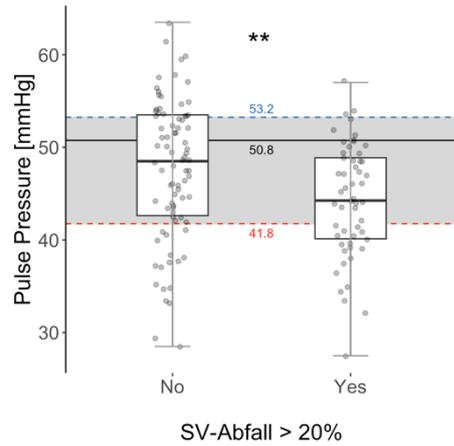


Abbildung 35: Boxplot. Best Cutoff und Gray Zone Approach. Pulse Pressure

3.8.2 ROC-Kurven der HRV-Parameter

3.8.2.1 ROC-Kurven zeitbezogener HRV-Parameter

Die ROC-Kurven folgender, zeitbezogener HRV-Parameter sind exemplarisch dargestellt: SDNN, RMSSD und NN50.

Übersicht 6: Gray Zone Approach der zeitbezogenen HRV-Parameter (SDNN, RMSSD und NN50). AUC_{ROC} , Best Cutoff und die Gray Zone (95 %-CI des Best Cutoffs) sind dargestellt.

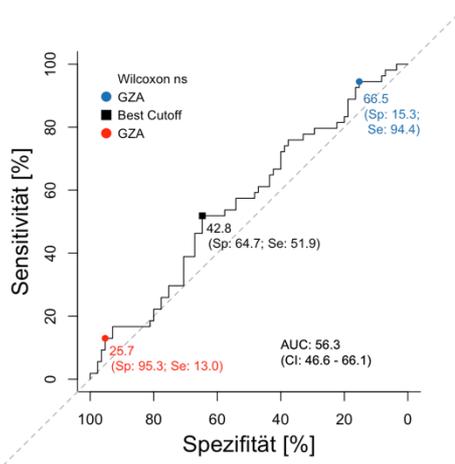


Abbildung 36: ROC-Kurve. Best Cutoff und Gray Zone Approach. HRV – SDNN

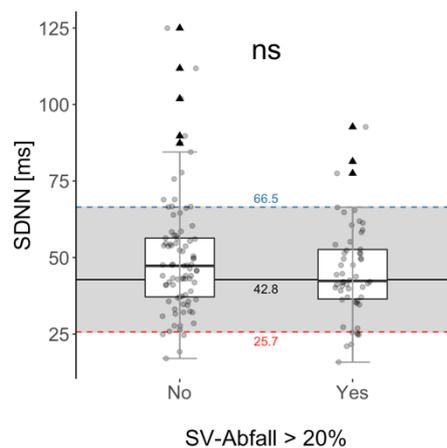


Abbildung 37: Boxplot. Best Cutoff und Gray Zone Approach. HRV – SDNN

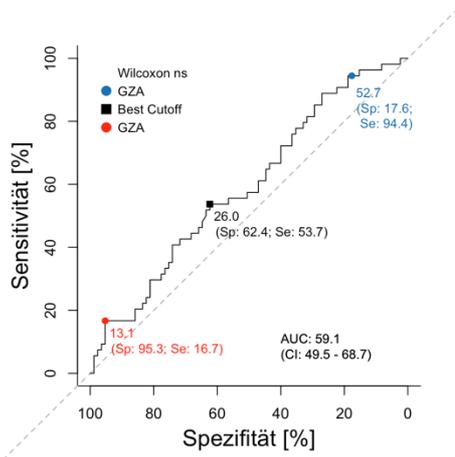


Abbildung 38: ROC-Kurve. Best Cutoff und Gray Zone Approach. HRV – RMSSD

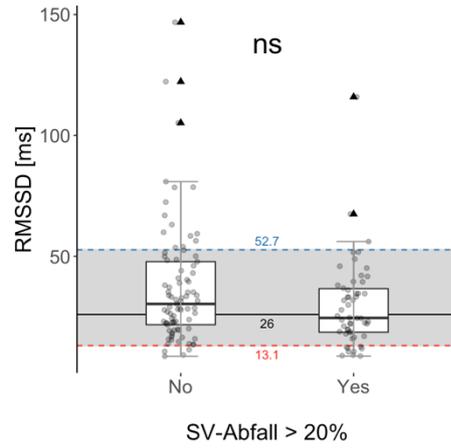


Abbildung 39: Boxplot. Best Cutoff und Gray Zone Approach. HRV – RMSSD

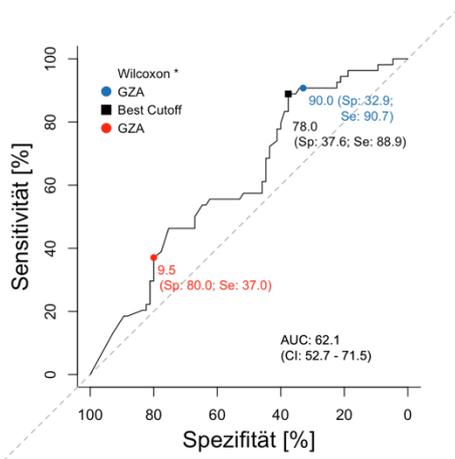


Abbildung 40: ROC-Kurve. Best Cutoff und Gray Zone Approach. HRV – NN50

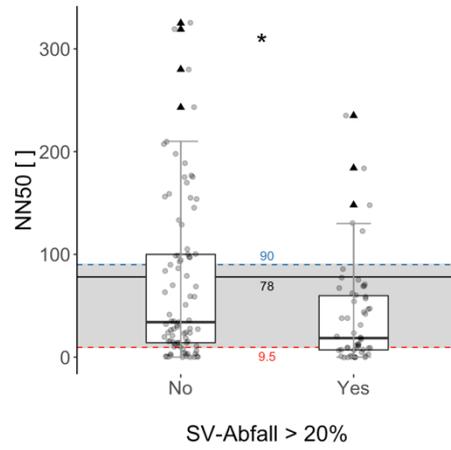


Abbildung 41: Boxplot. Best Cutoff und Gray Zone Approach. HRV – NN50

3.8.2.2 ROC-Kurven frequenzbezogener HRV-Parameter

Die ROC-Kurven folgender, frequenzbezogener HRV-Parameter sind exemplarisch dargestellt: LF, HF und TP.

Übersicht 7: Gray Zone Approach der frequenzbezogenen HRV-Parameter (LF, HF, TP).
AUC_{ROC}, Best Cutoff und die Gray Zone (95 %-CI des Best Cutoffs) sind dargestellt.

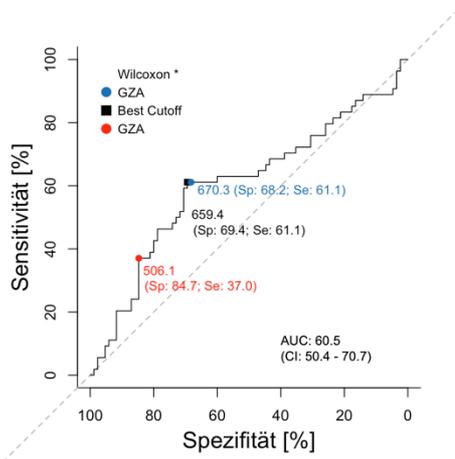


Abbildung 42: ROC-Kurve. Best Cutoff und Gray Zone Approach. HRV – Low Frequency

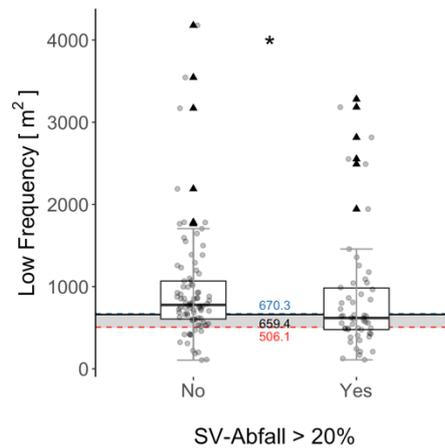


Abbildung 43: Boxplot. Best Cutoff und Gray Zone Approach. HRV – Low Frequency

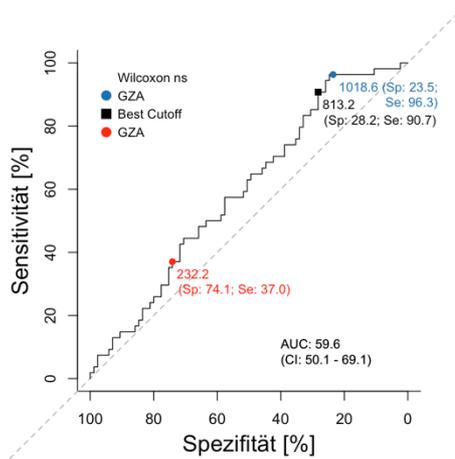


Abbildung 44: ROC-Kurve. Best Cutoff und Gray Zone Approach. HRV – High Frequency

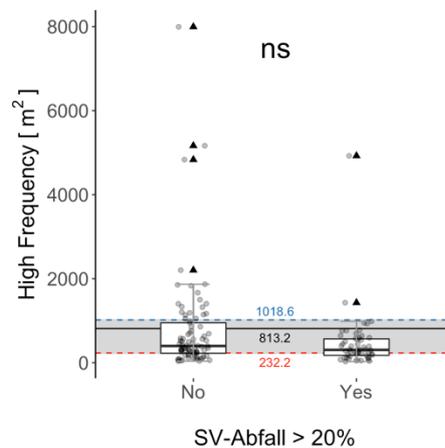


Abbildung 45: Boxplot. Best Cutoff und Gray Zone Approach. HRV – High Frequency

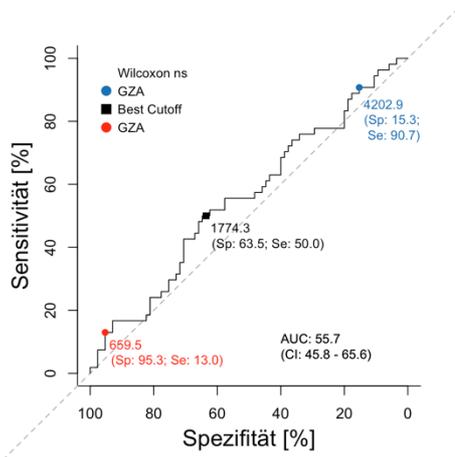


Abbildung 46: ROC-Kurve. Best Cutoff und Gray Zone Approach. HRV – Total Power

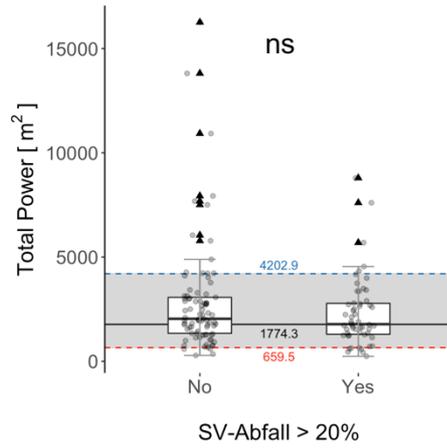


Abbildung 47: Boxplot. Best Cutoff und Gray Zone Approach. HRV – Total Power

3.8.2.3 ROC-Kurven nichtlinearer HRV-Parameter

Die ROC-Kurven folgender, nichtlinearer HRV-Parameter sind exemplarisch dargestellt: SD1 und AppEn.

Übersicht 8: Gray Zone Approach der nichtlinearen HRV-Parameter (SD1 und Approximate Entropy). AUC_{ROC} , Best Cutoff und die Gray Zone (95 %-CI des Best Cutoffs) sind dargestellt.

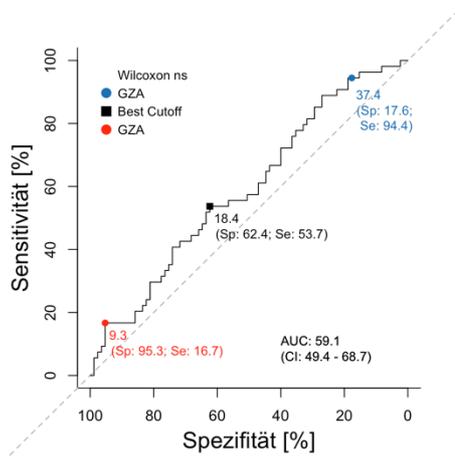


Abbildung 48: ROC-Kurve. Best Cutoff und Gray Zone Approach. HRV – SD1

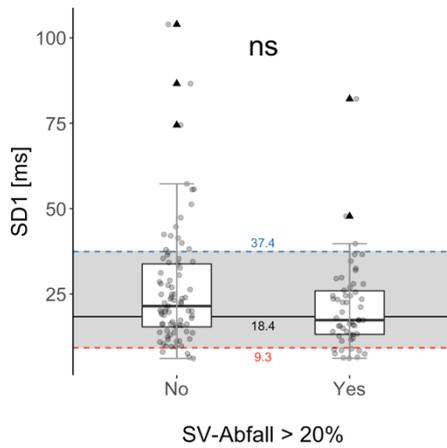


Abbildung 49: Boxplot. Best Cutoff und Gray Zone Approach. HRV – SD1

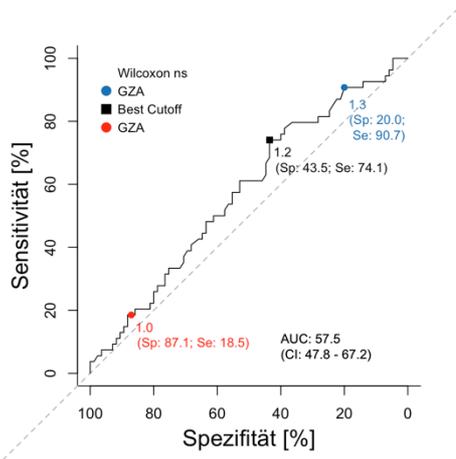


Abbildung 50: ROC-Kurve. Best Cutoff und Gray Zone Approach. HRV – Approximate Entropy

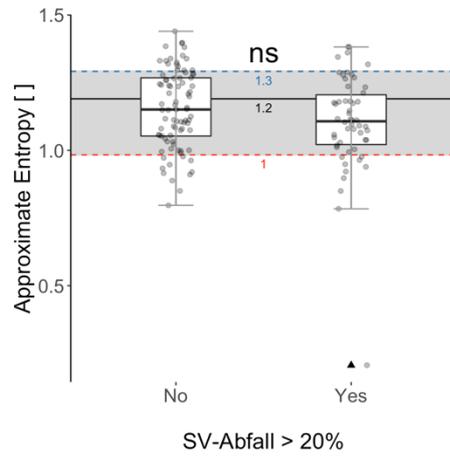


Abbildung 51: Boxplot. Best Cutoff und Gray Zone Approach. HRV – Approximate Entropy

4 Diskussion

Das frühzeitige Erkennen einer traumatisch bedingten, okkulten Blutung und die Einschätzung des Schweregrades einer daraus potentiell resultierenden zentralen Hypovolämie können häufig schwierig sein [1–4]. Da die Blutung jedoch eine der häufigsten und sogleich eine der frühesten Todesursachen des Traumas und eine entsprechende zeitnahe Intervention somit prognoseentscheidend ist, bedarf es neuer diagnostischer Mittel eine Blutung schnell, einfach und sicher zu erkennen [10–12,15]. Die HRV gilt diesbezüglich als vielversprechender Parameter [3,16–20]. Sie könnte initiale, durch das ANS gesteuerte Kompensationsmechanismen anzeigen, noch bevor sich andere etablierte Parameter des hämodynamischen Standardmonitorings wie HR und BP verändern. Ziel dieser Pilotstudie war daher die Evaluation von HR, BP und HRV hinsichtlich der Detektion einer simulierten zentralen Hypovolämie. Um zudem zu untersuchen, ob eine individualisierte Detektion einer zentralen Hypovolämie anhand der HRV möglich ist, wurde der diagnostische Wert der HRV basierend auf einem GZA analysiert.

In unserer Studie wurde unter Verwendung eines LBNP-Modells der Effekt einer simulierten progressiven zentralen Hypovolämie auf HR und BP einerseits und die verschiedenen Domänen der HRV andererseits an 30 gesunden männlichen Probanden untersucht. Das verwendete LBNP-Modell sollte anhand des transthorakal echokardiographisch gemessenen SV_{TTE} validiert werden. Die Untersuchung des während des gesamten Versuchsprotokolls gemessenen SV_{TTE} zeigte, dass dieses entsprechend einer progressiven zentralen Hypovolämie über die verschiedenen Unterdruckstufen signifikant abfällt und in der abschließenden Recovery-Phase wieder ansteigt. Dieser Gesamtverlauf deckt sich mit den Ergebnissen anderer LBNP-Studien [2,161,162]. Das in unserer Studie genutzte LBNP-Modell erwies sich somit als geeignete und praktikable Methode eine progressive zentrale Hypovolämie zu induzieren.

Zunächst wurden in unserer Studie die dem etablierten hämodynamischen Standardmonitoring zugehörigen Parameter HR und BP hinsichtlich ihrer Veränderung während einer simulierten zentralen Hypovolämie untersucht. Der Gesamtverlauf der HR zeigte einen durchgängig signifikanten Anstieg und fiel in der Recovery-Phase wieder ab. Dieser physiologisch zu erwartende HR-Verlauf spiegelt den SV_{TTE} -Abfall somit gut wider. Prinzipiell können bei einer Hypovolämie Tachykardie und Hypotonie als relevante

und hinweisende Befunde vorliegen, allerdings gilt das Ausbleiben beider nicht als sicheres Zeichen einer Normovolämie [2,163]. McGee et al. beobachteten diesbezüglich, dass bei einem Blutverlust von bis zu 1150 ml klinische Zeichen wie Tachykardie und Hypotonie mit einer Sensitivität von 33 % in der initialen Untersuchung fehlen können. Es ist somit zu bedenken, dass ein fehlender HR-Anstieg kein sicherer Indikator für das Nichtvorhandensein einer Blutung ist [163]. In der klinischen Situation einer zentralen Hypovolämie haben zudem weitere Faktoren einen Einfluss auf die HR. Beispielsweise können Stress, Schmerzen, Angst oder traumatische Gewebsschädigungen für einen Anstieg verantwortlich sein [7,9]. Die HR ist bezüglich einer Hypovolämie also weder sensitiv noch spezifisch und ihr diagnostischer Wert dementsprechend limitiert [164–166]. Dennoch muss ihre hämodynamische Bedeutung unbedingt im klinischen Gesamtkontext gesehen werden, insbesondere da es bei Blutungsprogression rasch zur kardiovaskulären Instabilität kommen kann [2,5–7].

Die Untersuchung der Blutdrücke zeigte, dass sich diese im Gegensatz zur HR teilweise erst recht spät verändern. DBP und MAP waren in der ATS-Testung nicht signifikant, MAP wies zudem keine signifikanten Veränderungen im Laufe des Versuchsprotokolls auf. SBP zeigte erst bei -30 mmHg und -45 mmHg einen signifikanten Abfall. Gemäß Cooke et al. entspricht ein Unterdruck von -20 mmHg bis -40 mmHg im LBNP-Modell einem moderaten geschätzten Blutverlust von 550 bis 1000 ml und ein Unterdruck von ≥ 40 mmHg einem schweren geschätzten Blutverlust von ≥ 1000 ml [45]. Die verschiedenen von uns beobachteten Blutdrücke sind somit nicht sensitiv genug bereits eine milde, also durch -15 mmHg induzierte, zentrale Hypovolämie zu detektieren. Dass der BP sogar bis zum Zeitpunkt der Dekompensation aufrechterhalten werden kann, konnte in der Literatur mehrfach gezeigt werden [2,5–7]. Interessanterweise zeigte der PP bereits bei der ersten Unterdruckstufe von -15 mmHg einen signifikanten Unterschied zur Baseline und erzielte dementsprechend bessere Ergebnisse als der BP.

In der Analyse der HRV konnte gezeigt werden, dass sich die verschiedenen Parameter hinsichtlich einer progressiven zentralen Hypovolämie ebenfalls progressiv verändern. Bis auf SampEn wiesen alle HRV-Parameter im Laufe des Versuchsprotokolls signifikante Veränderungen auf. Mehrere Parameter der HRV zeigten bei zunehmenden SV_{TE} -Abfall zudem bessere Ergebnisse als der BP: verschiedene HRV-Parameter aus unterschiedlichen Domänen wiesen schon früh, also bereits bei der ersten Unterdruckstufe von -15 mmHg, eine signifikante Veränderung im Vergleich zur Baseline auf und damit früher als der BP. Hierzu zählten die zeitbezogenen HRV-Parameter

SDNN, RMSSD und NN50, die frequenzbezogenen HRV-Parameter VLF, rLF, HF und TP, sowie der nicht-lineare HRV-Parameter SD1. Ein Unterdruck von -10 bis -20 mmHg entspricht im LBNP-Modell einem milden geschätzten Blutverlust von 400 bis 550 ml [45]. In unserer Untersuchung ergab sich bei -15 mmHg ein mittlerer SV_{TTE} -Abfall von 16 %. Dementsprechend beobachteten wir, dass die genannten HRV-Parameter während einer simulierten zentralen Hypovolämie bereits bei einem milden relativen Blutverlust von weniger als 550 ml bzw. einem SV_{TTE} -Abfall von 16 % reagieren und somit sensitiver als der BP sind. Fast alle HRV-Parameter wiesen zudem in der zweiten Unterdruckstufe von -30 mmHg eine signifikante Veränderung zur Baseline auf. Dies entsprach einem mittleren SV_{TTE} -Abfall von 25 %. Hierzu zählten: SDNN, RMSSD, rSDRM, pNN50, NN50, HF, LF/HF, TP, SD1, SD2, SD1/SD2 und SD2/SD1. Bei -45 mmHg bzw. einem mittleren SV_{TTE} -Abfall von 35 % unterschieden sich schließlich unter anderem auch LF und AppEn signifikant zur Baseline.

Die Gesamtverläufe der verschiedenen von uns untersuchten HRV-Parameter über das Versuchsprotokoll weisen darauf hin, dass verschiedene dieser HRV-Parameter eine bereits milde oder moderate zentrale Hypovolämie detektieren könnten und somit potentielle neue Vitalparameter zur Erkennung einer zentralen Hypovolämie darstellen. Unsere Beobachtungen sind demnach mit den Ergebnissen anderer Studien vereinbar, welche das diagnostische Potential der HRV bereits untersucht haben: Unter anderem suggerieren vielversprechende retrospektive Daten von Traumapatienten, dass die HRV in der präklinischen Erkennung eines fortschreitenden relevanten Blutverlusts bzw. einer möglichen progressiven zentralen Hypovolämie nützlich sein könnte. Es konnte dahingehend gezeigt werden, dass eine präklinisch reduzierte HRV mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht [167–169]. Cooke et al berichteten beispielsweise, dass sich der in der Frequenzanalyse bestimmte Quotient LF/HF bei Patienten, die ein Trauma überleben, zu den Patienten, die aufgrund ihrer Verletzung versterben, unterscheidet [19]. Weitere Studien zeigen, dass Traumapatienten, die eine zeitnahe *lifesaving intervention* (LSI, dt. lebensrettende Intervention) benötigen, eine reduzierte HRV aufweisen [17–20,167,170,171]. Auch in verschiedenen Tiermodellen konnte bereits demonstriert werden, dass sich bestimmte HRV-Parameter im hämorrhagischen Schock charakteristisch verändern [172–175]. Mithilfe des LBNP-Modells können die Auswirkungen einer progressiven zentralen Hypovolämie auf die HRV auch im menschlichen Modell untersucht werden. Die Ergebnisse aus den Tiermodellen konnten im LBNP-Modell teilweise repliziert werden [5,7,10,176,177]. Cooke und Convertino

zeigten in einer Studie von 2005, dass der HRV-Parameter HF bei zunehmendem Unterdruck im LBNP-Modell früh linear abnimmt, der MAP hingegen unbeeinflusst bleibt [5]. Zudem wiesen sie eine starke inverse Korrelation zwischen Unterdruck und HF nach. Kritisch ist anzumerken, dass in dieser Studie nur 10 männliche Probanden untersucht wurden und die Autoren zudem kein echokardiographisch bestimmtes SV nutzten. Außerdem untersuchten sie nur eine geringe Auswahl an HRV-Parametern. In einer weiteren LBNP-Studie mit 33 Probanden (10 Frauen, 23 Männer) ergänzten sie ihre Untersuchungen und zeigten, dass sich sowohl die zeitbezogenen HRV-Parameter SDNN und pNN50 als auch der frequenzbezogene HRV-Parameter HF bei progressiver zentraler Hypovolämie signifikant reduzieren. pNN50 und HF waren in besagter Studie bei -30 mmHg und SDNN erst bei -45 mmHg signifikant reduziert [7]. Diese drei Parameter waren somit nicht so früh wie in unserer Studie reduziert. Zudem untersuchten die Autoren nicht alle Parameter unserer Studie und nutzten erneut keine transthorakale Echokardiographie zur SV-Bestimmung. In einer weiteren Studie untersuchten Ryan et al die Auswirkungen einer progressiven zentralen Hypovolämie im LBNP-Modell an 101 Probanden [177]. Die Autoren zeigten hierbei ebenfalls, dass sich mehrere HRV-Parameter im Laufe des Experiments signifikant veränderten (pNN50, HF, SampEn). Das SV bestimmten sie jedoch über die Nutzung einer Photoplethysmographie [178,179]. Die Beobachtung, dass sich SampEn durch eine induzierte zentrale Hypovolämie veränderte konnte in dieser Studie nicht gemacht werden.

Das SV_{TTE} ist ein hämodynamischer Parameter der direkt von einer progressiven zentralen Hypovolämie beeinflusst ist. Aufgrund dessen führten wir eine Korrelationsanalyse zwischen dem Abfall des transthorakal echokardiographisch gemessenen SV_{TTE} und den verschiedenen HRV-Parametern durch. Hierbei zeigten weder die Gesamtkorrelation aller Daten noch die Korrelation der für jeden Probanden gemittelten Daten stärkere Zusammenhänge zwischen dem SV_{TTE} -Abfall und den HRV-Parametern. Interessanterweise waren die individuellen Verläufe einiger Probanden unserer Studie trotz des progressiven Gesamtverlaufs der HRV-Parameter teilweise sehr variabel. Verschiedene Autoren hatten dahingehend gezeigt, dass die HRV eine hohe interindividuelle Variabilität besitzt [154,177,180,181]. Daher untersuchten wir die Zusammenhänge zwischen dem SV_{TTE} -Abfall und den verschiedenen HRV-Parametern auch in einer intraindividuellen Korrelationsanalyse. Diese wurde durch eine Rmcorr-Korrelationsanalyse ergänzt [155]. Hierbei zeigte sich sowohl in der intraindividuellen Korrelationsanalyse als auch in der Rmcorr-Korrelationsanalyse ein stark positiver ($\rho >$

0,5) Zusammenhang zwischen dem SV_{TTE} -Abfall und den HRV-Parametern pNN50, RMSSD und SD1. Eine besonders stark positive ($\rho > 0,7$) oder negative ($\rho < -0,7$) Korrelation mit dem SV_{TTE} -Abfall konnte bei keinem HRV-Parameter gezeigt werden. Dies könnte in der geringen Probandenzahl begründet sein. Die Zusammenhänge in der intraindividuellen Korrelationsanalyse und der Rmcorr-Korrelationsanalyse waren jedoch für fast jeden HRV-Parameter stärker als in den anderen durchgeführten Korrelationsanalysen, wie der Gesamtkorrelationsanalyse. Dass der Zusammenhang zwischen SV_{TTE} -Abfall und HRV-Parametern in der Gesamtkorrelationsanalyse oder in der Korrelationsanalyse, mit der für jeden Probanden gemittelten Daten nicht mehr gezeigt werden konnte, hängt am ehesten mit der großen interindividuellen Variabilität der HRV zusammen. Die Ergebnisse unserer Korrelationsanalyse decken sich dementsprechend mit den Ergebnissen anderer Studien und bestätigen, dass die HRV eine große interindividuelle Variabilität aufweist [154,177,180,181].

Zusammenfassend konnten wir zeigen, dass sich der Gesamtverlauf des SV_{TTE} und der meisten HRV-Parameter in unserer Population konsistent über die verschiedenen Unterdruckstufen bzw. durch eine progressive zentrale Hypovolämie verändert, die verschiedenen HRV-Parameter jedoch eine hohe interindividuelle Variabilität besitzen. Um den klinischen Wert der HRV-Parameter weiter abzuschätzen, wurde die diagnostische Trennfähigkeit der HRV hinsichtlich eines SV_{TTE} -Abfalls von $> 20\%$ in einem GZA untersucht. Dieser Ansatz vermeidet eine „schwarz-weiß“ Entscheidung anhand eines einzelnen Cut-Offs und erleichtert somit die klinische Entscheidungsfindung. Der von uns durchgeführte GZA zeigte, dass sich 14 von 18 HRV-Parametern bezüglich eines SV_{TTE} -Abfalls von $> 20\%$ nicht signifikant voneinander unterschieden. Parameter mit signifikant unterschiedlichen Gruppen (SBP, PP, NN50, rVLF, LF, rHF) wiesen zudem niedrige AUC_{ROC} , Sensitivitäten und Spezifitäten auf. Die höchste AUC_{ROC} erzielte PP mit 63,9. Die Trennfähigkeit der verschiedenen untersuchten Parameter hinsichtlich eines SV_{TTE} -Abfalls von $> 20\%$ ist dementsprechend schlecht und die individuelle Detektion eines *patient at risk* (dt. gefährdeter Patient) anhand der HRV somit nicht gegeben. Dies ist am ehesten auf die große interindividuelle Variabilität der HRV-Parameter zurückzuführen.

4.1 Limitationen und Stärken

Das von uns genutzte LBNP-Modell erlaubt es unter kontrollierten Bedingungen eine progressive zentrale Hypovolämie zu induzieren [3,45,46]. Allerdings unterscheidet sich diese experimentelle Simulation von einer wirklichen zentralen Hypovolämie. In dieser befinden sich Patienten mit einer realen Blutung möglicherweise in einer klinisch kritischen Situation. Art und Ursachen der Blutung, Traumata mit Gewebsschädigung, Schmerzen und Angst könnten neben einer zentralen Hypovolämie weitere wichtige Einflüsse auf das ANS und damit auf die HRV haben. Diese können wir mithilfe unserer Untersuchungen nicht einschätzen. Zudem ist die experimentelle Reproduktion eines hämorrhagischen Volumenmangelschocks mit Mikrozirkulationsstörung und konsekutivem Multiorganversagen im menschlichen Modell nicht möglich. Die von uns applizierten Unterdruckniveaus führten des Weiteren nicht annähernd zur kardiovaskulären Instabilität bzw. zum Volumenmangelschock. Auch die Manifestation eines Volumenmangelschocks könnte das ANS und damit die HRV anderweitig beeinflussen. Dem entgegensetzen, lag der Fokus dieser Arbeit allerdings auf dem Verständnis der physiologischen Mechanismen deutlich vor dem Zeitpunkt der kardiovaskulären Dekompensation bzw. dem Eintreten eines Volumenmangelschocks. Eine weitere Limitation ist die relativ geringe Anzahl von 30 Probanden, von welchen wiederum nur 28 Probanden das Versuchsprotokoll vollständig durchführen konnten. Unsere Probanden waren zudem alle männlich und gesund. Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen beeinflussen die HRV [49,182,183]. Neben diesen könnten auch weitere zum Teil bereits erwähnte Faktoren wie die Ursache der Hypovolämie, die Art eines Traumas, vorbestehende Zustände (z.B. Dehydratation), eingenommene Medikamente, Intoxikationen, mechanische Beatmung, Agitation, Angst, Schmerzen und weitere die HRV verändern. Obwohl das EKG ubiquitär routinemäßig genutzt wird und somit eine naheliegende und sinnvolle Möglichkeit zur Bestimmung der HRV zu bieten scheint, ist die Bestimmung der HRV stark von der Aufzeichnungsqualität des EKGs abhängig. Die Durchführung unserer Arbeit erfolgte in einem ruhigen und kontrollierten Setting, was insbesondere die Aufzeichnungsqualität der HR über das EKG steigerte und dementsprechend die Berechnung der verschiedenen HRV-Parameter erleichterte. Trotz optimaler Aufzeichnungsbedingungen musste das EKG in unserer Arbeit dennoch einer Signalvorverarbeitung unterzogen werden, um Aufzeichnungsartefakte oder ektope Herzschläge zu entfernen. Dies entspricht jedoch nicht der notfallmedizinischen Realität. Bei Traumapatienten oder Patienten auf der Intensivstation sind Störsignale z.B.

aufgrund von Bewegungen, Transporten oder Interventionen deutlich häufiger und die HRV dadurch weniger verlässlich [184]. Weiterhin existieren zum aktuellen Zeitpunkt noch keine entsprechenden Algorithmen, welche die verschiedenen HRV-Parameter in Echtzeit berechnen. Der diagnostische Nutzen eines Parameters kommt erst dann zum Tragen, wenn man ihn unmittelbar im Moment der klinischen Entscheidungsfindung nutzen kann. Unsere HRV-Berechnungen erfolgten erst im Anschluss an das Experiment. Die entsprechenden Algorithmen müssten erst noch implementiert werden.

Als großen Vorteil unserer Studie sehen wir das transthorakal echokardiographisch bestimmte SV. Dieses konnte für die Validierung unseres LBNP-Modells, die verschiedenen Korrelationsanalysen und den GZA verwendet werden. Uns ist keine andere HRV-Studie im LBNP-Modell bekannt, welche mithilfe eines im TTE bestimmten SV durchgeführt wurde. Dementsprechend ist diese Arbeit von besonderer Bedeutung.

4.2 Schlussfolgerung

In unserer Studie konnten wir mithilfe des LBNP-Modells erfolgreich eine progressive zentrale Hypovolämie induzieren. Mit steigendem LBNP-Unterdruckniveau fiel das gemessene SV_{TTE} konsistent, wohingegen sich der BP kaum oder erst spät veränderte. Wir konnten zeigen, dass sich die untersuchten HRV-Parameter unserer Population im Gesamtverlauf mit zunehmendem Unterdruck charakteristisch veränderten und den Gesamtverlauf des SV_{TTE} -Abfalls im Sinne einer progressiven zentralen Hypovolämie widerspiegeln. Dementsprechend könnten sie potentiell zur frühzeitigen Diagnose einer zentralen Hypovolämie beitragen.

Ein neuer diagnostischer Parameter sollte jedoch zur sicheren, klinischen Entscheidungsfindung beitragen und dementsprechend eine zuverlässige Diagnose unabhängig vom einzelnen Individuum stellen. Die verschiedenen HRV-Parameter zeigten jedoch, wie aus den Diagrammen der einzelnen Parameter, zum Teil sehr individuelle Verläufe. Wenn ein HRV-Gruppenschnittswert eines individuell sehr variablen Parameters zur Klassifikation einer zentralen Hypovolämie herangezogen werden würde, könnte der Parameter eventuell suggerieren, dass eine zentrale Hypovolämie vorliegt, obwohl dies eventuell nicht der Fall ist (oder vice versa). Die interindividuelle Variabilität der HRV zeigte sich zudem auch zu verschiedenen Zeitpunkten des Versuchsprotokolls (bzw. dementsprechend unterschiedlichen

Schweregraden der zentralen Hypovolämie). Auch die Nutzung von HRV-Trends scheint daher klinisch wenig hilfreich.

Die untersuchten HRV-Parameter können nach unseren Ergebnissen den SV_{TTE}-Gesamtverlauf zwar insgesamt gut widerspiegeln, eine individuelle Detektion eines *patient at risk* ist aufgrund der großen interindividuellen Variabilität der HRV jedoch nur bedingt möglich. Dies wird durch den durchgeführten GZA unterstützt.

Der diagnostische Wert der untersuchten HRV-Parameter ist entsprechend unserer Ergebnisse limitiert. Diese Schlussfolgerung wird durch andere Studien unterstützt [154,177,180,185]. Um den diagnostischen Wert der HRV für den individuellen Patienten und den Einfluss weiterer, insbesondere notfallmedizinisch bedingter Faktoren auf die HRV genauer abschätzen zu können sind größere prospektive Studien mit spezifischeren Fragestellungen nötig.

5 Literaturverzeichnis

1. Wo CCJ, Shoemaker WC, Appel PL, Bishop MH, Kram HB, Hardin E. Unreliability of blood pressure and heart rate to evaluate cardiac output in emergency resuscitation and critical illness. *Critical Care Medicine* [Internet]. 1993;21(2). Available from: https://journals.lww.com/ccmjournals/Fulltext/1993/02000/Unreliability_of_blood_pressure_and_heart_rate_to.12.aspx
2. McGee S, Abernethy III WB, Simel DL. Is This Patient Hypovolemic? *JAMA*. 1999 Mar 17;281(11):1022–9.
3. Convertino VA, Ryan KL, Rickards CA, Salinas J, McManus JG, Cooke WH, Holcomb JB. Physiological and Medical Monitoring for En Route Care of Combat Casualties. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* [Internet]. 2008;64(4). Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2008/04001/Physiological_and_Medical_Monitoring_for_En_Route.7.aspx
4. Pacagnella RC, Souza JP, Durocher J, Perel P, Blum J, Winikoff B, Gülmezoglu AM. A systematic review of the relationship between blood loss and clinical signs. *PLoS One*. 2013;8(3):e57594.
5. Cooke WH, Convertino VA. Heart Rate Variability and Spontaneous Baroreflex Sequences: Implications for Autonomic Monitoring During Hemorrhage. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* [Internet]. 2005;58(4). Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2005/04000/Heart_Rate_Variability_and_Spontaneous_Baroreflex.22.aspx
6. Parks JK, Elliott AC, Gentilello LM, Shafi S. Systemic hypotension is a late marker of shock after trauma: a validation study of Advanced Trauma Life Support principles in a large national sample. *The American Journal of Surgery*. 2006 Dec;192(6):727–31.
7. Cooke WH, Rickards CA, Ryan KL, Convertino VA. Autonomic compensation to simulated hemorrhage monitored with heart period variability: *Critical Care Medicine*. 2008 Jun;36(6):1892–9.
8. Heckbert SR, Vedder NB, Hoffman W, Winn RK, Hudson LD, Jurkovich GJ, Copass MK, Harlan JM, Rice CL, Maier RV. Outcome after Hemorrhagic Shock in

- Trauma Patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* [Internet]. 1998;45(3). Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/1998/09000/Outcome_after_Hemorrhagic_Shock_in_Trauma_Patients.22.aspx
9. Rossaint R, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Gordini G, Stahel PF, Hunt BJ, Neugebauer E, Spahn DR. Key issues in advanced bleeding care in trauma. *Shock* [Internet]. 2006;26(4). Available from: https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2006/10000/KEY_ISSUES_IN_ADVANCED_BLEEDING_CARE_IN_TRAUMA.2.aspx
 10. Hinojosa-Laborde C, Rickards C, Ryan K, Convertino V. Heart Rate Variability during Simulated Hemorrhage with Lower Body Negative Pressure in High and Low Tolerant Subjects. *Frontiers in Physiology*. 2011;2:85.
 11. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of Trauma Deaths: A Reassessment. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* [Internet]. 1995;38(2). Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/1995/02000/Epidemiology_of_Trauma_Deaths__A_Reassessment.6.aspx
 12. Champion HR, Bellamy RF, Roberts CP, Leppaniemi A. A profile of combat injury. *J Trauma*. 2003 May;54(5 Suppl):S13-19.
 13. Carter R, Hinojosa-Laborde C, Convertino VA. Variability in integration of mechanisms associated with high tolerance to progressive reductions in central blood volume: the compensatory reserve. *Physiol Rep*. 2016 Feb;4(4):e12705.
 14. Durham RM, Moran JJ, Mazuski JE, Shapiro MJ, Baue AE, Flint LM. Multiple Organ Failure in Trauma Patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* [Internet]. 2003;55(4). Available from: https://journals.lww.com/jtrauma/Fulltext/2003/10000/Multiple_Organ_Failure_in_Trauma_Patients.3.aspx
 15. Weil Max Harry, Becker Lance, Budinger Thomas, Kern Karl, Nichol Graham, Shechter Ishaiahu, Traystman Richard, Wiedemann Herbert, Wise Robert, Weisfeldt Myron, Sopko George. Workshop Executive Summary Report: Post-Resuscitative and Initial Utility in Life Saving Efforts (PULSE). *Circulation*. 2001 Mar 6;103(9):1182–4.
 16. Ji S-Y, Belle A, Ward KR, Ryan KL, Rickards CA, Convertino VA, Najarian K. Heart rate variability analysis during central hypovolemia using wavelet transformation.

- J Clin Monit Comput. 2013 Jun;27(3):289–302.
17. Cooke WH, Salinas J, Convertino VA, Ludwig DA, Hinds D, Duke JH, Moore FA, Holcomb JB. Heart Rate Variability and Its Association with Mortality in Prehospital Trauma Patients: The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care. 2006 Feb;60(2):363–70.
 18. Ryan ML, Thorson CM, Otero CA, Vu T, Proctor KG. Clinical applications of heart rate variability in the triage and assessment of traumatically injured patients. Anesthesiol Res Pract. 2011;2011:416590.
 19. Cooke WH, Salinas J, McManus JG, Ryan KL, Rickards CA, Holcomb JB, Convertino VA. Heart period variability in trauma patients may predict mortality and allow remote triage. Aviat Space Environ Med. 2006 Nov;77(11):1107–12.
 20. Cancio LC, Batchinsky AI, Salinas J, Kuusela T, Convertino VA, Wade CE, Holcomb JB. Heart-rate complexity for prediction of prehospital lifesaving interventions in trauma patients. J Trauma. 2008 Oct;65(4):813–9.
 21. Brandes R, Lang F, Schmidt RF. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie / herausgegeben von Ralf Brandes, Florian Lang, Robert F. Schmidt. [Internet]. 32nd ed. 2019. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg : Imprint: Springer; 2019. (Springer-Lehrbuch, Springer-Lehrbuch,). Available from: https://primo.fu-berlin.de/FUB:FUB_ALMA_DS511012636210002883
 22. Marx G 1966-. Die Intensivmedizin : mit 402 Tabellen [Internet]. 12., vollständig überarbeitete, aktualisierte und erweiterte Aufl. Berlin [u.a.]: Springer; 2015. Available from: https://primo.fu-berlin.de/FUB:FUB_ALMA_DS51957980970002883
 23. Swenne CA. Baroreflex sensitivity: mechanisms and measurement. Neth Heart J. 2013 Feb;21(2):58–60.
 24. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME. [No title found]. Crit Care. 2004;8(5):373.
 25. Eiben TI, Fuhrmann V, Saugel B, Kluge S. [Hemorrhagic shock: General principles]. Internist (Berl). 2017 Mar;58(3):207–17.
 26. Francis RCE. Hämodynamische und hormonelle Regulationsvorgänge beim akuten Blutvolumenmangel wacher Hunde. Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät - Universitätsklinikum Charité; 2004.
 27. Auerhammer J. Hypovolämie. Notarzt. 2010 Oct 6;26(05):221–40.
 28. Larsen R (Reinhard). Anästhesie / Reinhard Larsen [Internet]. 11., überarbeitete

- Auflage. München, Deutschland: Elsevier; 2018. Available from: https://primo.fu-berlin.de/FUB:FUB_ALMA_DS511006205630002883
29. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent J-L. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *N Engl J Med*. 2010 Mar 4;362(9):779–89.
 30. Lier H, Bernhard M, Hossfeld B. Hypovolämisch-hämorrhagischer Schock. *Anaesthesist*. 2018 Mar;67(3):225–44.
 31. Lippuner T, Jöhr M. Hämorrhagischer Schock. 2004 Feb 11;4.
 32. Spahn DR, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Gordini G, Stahel PF, Hunt BJ, Komadina R, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent J-L, Rossaint R. Management of bleeding following major trauma: a European guideline. *Critical Care*. 2007 Feb 13;11(1):R17.
 33. Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Schock. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Schockformen der IAG Schock der DIVI : mit 10 Tabellen [Internet]. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2005. Available from: https://primo.fu-berlin.de/FUB:FUB_ALMA_DS21904356990002883
 34. Marx G, Schindler AW, Mosch C, Albers J, Bauer M, Gnass I, Hobohm C, Janssens U, Kluge S, Kranke P, Maurer T, Merz W, Neugebauer E, Quintel M, Senninger N, Trampisch H-J, Waydhas C, Wildenauer R, Zacharowski K, Eikermann M. Intravascular volume therapy in adults: Guidelines from the Association of the Scientific Medical Societies in Germany. *Eur J Anaesthesiol*. 2016 Jul;33(7):488–521.
 35. Laher AE, Watermeyer MJ, Buchanan SK, Dippenaar N, Simo NCT, Motara F, Moolla M. A review of hemodynamic monitoring techniques, methods and devices for the emergency physician. *Am J Emerg Med*. 2017 Sep;35(9):1335–47.
 36. Siegler BH, Bernhard M, Brenner T, Gerlach H, Henrich M, Hofer S, Kilger E, Kruger WA, Lichtenstern C, Mayer K, Muller M, Niemann B, Oppert M, Rex S, Rossaint R, Weiterer S, Weigand MA. [CVP - farewell? Please don't! : Comments on the S3 guidelines on "intravascular volume therapy in adults"]. *Anaesthesist*. 2015 Jul;64(7):489–93.
 37. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul J-L. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med*.

- 2006 May;34(5):1402–7.
38. Hodgetts TJ, Mahoney PF, Russell MQ, Byers M. ABC to ABC: redefining the military trauma paradigm. *Emerg Med J*. 2006 Oct;23(10):745–6.
 39. Gruartmoner G, Mesquida J, Ince C. Fluid therapy and the hypovolemic microcirculation. *Curr Opin Crit Care*. 2015 Aug;21(4):276–84.
 40. Nolan J. Fluid resuscitation for the trauma patient. *Resuscitation*. 2001 Jan;48(1):57–69.
 41. Kreimeier U. Pathophysiology of fluid imbalance. *Crit Care*. 2000;4 Suppl 2(Suppl 2):S3–7.
 42. Janssens U, Kluge S. Indikation und Steuerung der Volumentherapie. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2015;110(2):110–7.
 43. Pinsky MR. Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. *Chest*. 2007 Dec;132(6):2020–9.
 44. Stevens PM, Lamb LE. Effects of lower body negative pressure on the cardiovascular system. *Am J Cardiol*. 1965 Oct;16(4):506–15.
 45. Cooke WH, Ryan KL, Convertino VA. Lower body negative pressure as a model to study progression to acute hemorrhagic shock in humans. *Journal of Applied Physiology*. 2004 Apr;96(4):1249–61.
 46. Taneja I, Moran C, Medow MS, Glover JL, Montgomery LD, Stewart JM. Differential effects of lower body negative pressure and upright tilt on splanchnic blood volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007 Mar;292(3):H1420-1426.
 47. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985 Jan;248(1 Pt 2):H151-153.
 48. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell’Orto S, Piccaluga E. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986 Aug;59(2):178–93.
 49. Malik M, Bigger JT, Camm AJ, Kleiger RE, Malliani A, Moss AJ, Schwartz PJ. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*. 1996 Mar 1;17(3):354–81.
 50. Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart’s anatomy and heart rate variability. *Front Psychol*. 2014 Sep 30;5:1040–1040.

51. McCraty R, Shaffer F. Heart Rate Variability: New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health risk. *Glob Adv Health Med.* 2015 Jan;4(1):46–61.
52. Körber T, Ismer B, von Knorre GH. Die klinische Bedeutung der Verwendung unterschiedlicher Rekordertechnologien für die Ergebnisse der Analyse der Herzfrequenzvariabilität aus dem Langzeit-EKG. *Herzschrittmachertherapie und Elektrophysiologie.* 2000 Jul 1;11(2):110–6.
53. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health.* 2017 Sep 28;5:258–258.
54. Goldberger A. Goldberger, A. L. Is the normal heartbeat chaotic or homeostatic? *News Physiol. Sci.* 6, 87-91. *News in physiological sciences: an international journal of physiology produced jointly by the International Union of Physiological Sciences and the American Physiological Society.* 1991 May 1;6:87–91.
55. Uijtdehaage SHJ, Thayer JF. Accentuated antagonism in the control of human heart rate. *Clinical Autonomic Research.* 2000 Jun 1;10(3):107–10.
56. Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJM, van Roon A, Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology.* 2013 May;50(5):477–87.
57. Bootsma M, Swenne CA, Van Bolhuis HH, Chang PC, Cats VM, Brusckhe AV. Heart rate and heart rate variability as indexes of sympathovagal balance. *Am J Physiol.* 1994 Apr;266(4 Pt 2):H1565-1571.
58. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JTJ, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987 Feb 1;59(4):256–62.
59. Tsuji H, Venditti FJJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, Levy D. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1994 Aug;90(2):878–83.
60. Bigger JTJ, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Schneider WJ, Stein PK. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. *Circulation.* 1995 Apr 1;91(7):1936–43.
61. Tsuji H, Larson MG, Venditti FJJ, Manders ES, Evans JC, Feldman CL, Levy D. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham

- Heart Study. *Circulation*. 1996 Dec 1;94(11):2850–5.
62. Dekker JM, Schouten EG, Klootwijk P, Pool J, Swenne CA, Kromhout D. Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol*. 1997 May 15;145(10):899–908.
 63. Liao D, Cai J, Rosamond WD, Barnes RW, Hutchinson RG, Whitsetl EA, Rautaharju P, Heiss G. Cardiac autonomic function and incident coronary heart disease: a population-based case-cohort study. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *Am J Epidemiol*. 1997 Apr 15;145(8):696–706.
 64. Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Folsom AR, Liese AD, Evans GW, Cai J, Sharrett AR. Multiple metabolic syndrome is associated with lower heart rate variability. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*. 1998 Dec;21(12):2116–22.
 65. Dekker JM, Crow RS, Folsom AR, Hannan PJ, Liao D, Swenne CA, Schouten EG. Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. *Atherosclerosis Risk In Communities*. *Circulation*. 2000 Sep 12;102(11):1239–44.
 66. Agelink MW, Boz C, Ullrich H, Andrich J. Relationship between major depression and heart rate variability. Clinical consequences and implications for antidepressive treatment. *Psychiatry Res*. 2002 Dec 15;113(1–2):139–49.
 67. Thayer JF, Sternberg E. Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov;1088:361–72.
 68. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology*. 2010 May 28;141(2):122–31.
 69. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, Ward DE, Camm AJ. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Sep;18(3):687–97.
 70. Coumel P, Hermida JS, Wennerblom B, Leenhardt A, Maison-Blanche P, Cauchemez B. Heart rate variability in left ventricular hypertrophy and heart failure, and the effects of beta-blockade. A non-spectral analysis of heart rate variability in the frequency domain and in the time domain. *Eur Heart J*. 1991 Mar;12(3):412–22.

71. Chakko S, Mulingtapang RF, Huikuri HV, Kessler KM, Materson BJ, Myerburg RJ. Alterations in heart rate variability and its circadian rhythm in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy free of coronary artery disease. *Am Heart J*. 1993 Dec;126(6):1364–72.
72. Liao D, Carnethon M, Evans GW, Cascio WE, Heiss G. Lower heart rate variability is associated with the development of coronary heart disease in individuals with diabetes: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes*. 2002 Dec;51(12):3524–31.
73. Kleiger RE, Stein PK, Bigger Jr. JT. Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2005 Jan 1;10(1):88–101.
74. Bigger JTJ, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1992 Apr 1;69(9):891–8.
75. Klingenheben T, Zabel M, Hohnloser SH. Kurzzeitanalyse der Herzfrequenzvariabilität im Zeitbereich zur Prognosebeurteilung nach Myokardinfarkt: methodologisch sinnvolle Alternative zum Langzeit-EKG? *Zeitschrift für Kardiologie*. 1998 Feb 1;87(2):128–33.
76. Mestivier D, Chau NP, Chanudet X, Bauduceau B, Larroque P. Relationship between diabetic autonomic dysfunction and heart rate variability assessed by recurrence plot. *Am J Physiol*. 1997 Mar;272(3 Pt 2):H1094-1099.
77. Razanskaite-Virbickiene D, Danyte E, Mockeviciene G, Dobrovolskiene R, Verkauskiene R, Zalinkevicius R. Can coefficient of variation of time-domain analysis be valuable for detecting cardiovascular autonomic neuropathy in young patients with type 1 diabetes: a case control study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Jan 19;17(1):34–34.
78. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017 Oct 6;10:419–34.
79. Makikallio TH, Seppanen T, Airaksinen KE, Koistinen J, Tulppo MP, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV. Dynamic analysis of heart rate may predict subsequent ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1997 Sep 15;80(6):779–83.
80. Stein PK, Domitrovich PP, Hui N, Rautaharju P, Gottdiener J. Sometimes higher

- heart rate variability is not better heart rate variability: results of graphical and nonlinear analyses. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2005 Sep;16(9):954–9.
81. Kazuma N, Otsuka K, Matsuoka I, Murata M. Heart rate variability during 24 hours in asthmatic children. *Chronobiology international*. 1997 Nov;14(6):597–606.
 82. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, Czajkowski SM, O'Connor C, Stone PH, Freedland KE. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation*. 2001 Oct 23;104(17):2024–8.
 83. Giardino ND, Chan L, Borson S. Combined Heart Rate Variability and Pulse Oximetry Biofeedback for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Preliminary Findings. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2004 Jun 1;29(2):121–33.
 84. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Lu S-E, Scardella A, Siddique M, Habib RH. Biofeedback treatment for asthma. *Chest*. 2004 Aug;126(2):352–61.
 85. Cohen H, Benjamin J. Power spectrum analysis and cardiovascular morbidity in anxiety disorders. *Auton Neurosci*. 2006 Jul 30;128(1–2):1–8.
 86. Winchell RJ, Hoyt DB. Spectral analysis of heart rate variability in the ICU: a measure of autonomic function. *J Surg Res*. 1996 Jun;63(1):11–6.
 87. Winchell RJ, Hoyt DB. Analysis of heart-rate variability: a noninvasive predictor of death and poor outcome in patients with severe head injury. *J Trauma*. 1997 Dec;43(6):927–33.
 88. Grogan EL, Morris JA Jr, Norris PR, France DJ, Ozdas A, Stiles RA, Harris PA, Dawant BM, Speroff T. Reduced heart rate volatility: an early predictor of death in trauma patients. *Ann Surg*. 2004 Sep;240(3):547–56.
 89. Grogan E, Norris P, Speroff T, Ozdas A, France D, Harris P, Jenkins J, Stiles R, Dittus R, Morris J. Volatility: A New Vital Sign Identified Using a Novel Bedside Monitoring Strategy. *The Journal of trauma*. 2005 Feb 1;58:7–12; discussion 12.
 90. Norris PR, Morris JAJ, Ozdas A, Grogan EL, Williams AE. Heart rate variability predicts trauma patient outcome as early as 12 h: implications for military and civilian triage. *J Surg Res*. 2005 Nov;129(1):122–8.
 91. Morris JAJ, Norris PR, Ozdas A, Waitman LR, Harrell FEJ, Williams AE, Cao H, Jenkins JM. Reduced heart rate variability: an indicator of cardiac uncoupling and diminished physiologic reserve in 1,425 trauma patients. *J Trauma*. 2006 Jun;60(6):1165–73; discussion 1173-1174.
 92. Norris PR, Anderson SM, Jenkins JM, Williams AE, Morris JAJ. Heart rate

- multiscale entropy at three hours predicts hospital mortality in 3,154 trauma patients. *Shock*. 2008 Jul;30(1):17–22.
93. Pumprla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol*. 2002 Jul;84(1):1–14.
 94. Sammito S, Böckelmann I. Analyse der Herzfrequenzvariabilität. *Herz*. 2015 Mar 1;40(1):76–84.
 95. Horn A. Diagnostik der Herzfrequenzvariabilität in der Sportmedizin: Rahmenbedingungen und methodische Grundlagen. <http://www-brs.ub.ruhr-uni-bochum.de/netahtml/HSS/Diss/HornAndrea/diss.pdf>. 2003 Jan 1;
 96. Brateanu A. Heart rate variability after myocardial infarction: what we know and what we still need to find out. *Current Medical Research and Opinion*. 2015 Oct 3;31(10):1855–60.
 97. Grant CC, van Rensburg DCJ, Strydom N, Viljoen M. Importance of tachogram length and period of recording during noninvasive investigation of the autonomic nervous system. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2011 Apr;16(2):131–9.
 98. Otzenberger H, Gronfier C, Simon C, Charloux A, Ehrhart J, Piquard F, Brandenberger G. Dynamic heart rate variability: a tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 1998 Sep 1;275(3):H946–50.
 99. Burr RL, Cowan MJ. Autoregressive spectral models of heart rate variability. Practical issues. *J Electrocardiol*. 1992;25 Suppl:224–33.
 100. Lomb NR. Least-squares frequency analysis of unequally spaced data. *Astrophysics and Space Science*. 1976 Feb 1;39(2):447–62.
 101. Laguna P, Moody GB, Mark RG. Power spectral density of unevenly sampled data by least-square analysis: performance and application to heart rate signals. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1998 Jun;45(6):698–715.
 102. Clifford GD, Tarassenko L. Quantifying errors in spectral estimates of HRV due to beat replacement and resampling. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2005 Apr;52(4):630–8.
 103. Delane A, Bohorquez J, Gupta S, Schiavenato M. Lomb algorithm versus fast Fourier transform in heart rate variability analyses of pain in premature infants. Vol. 2016. 2016. 944 p.
 104. VanderPlas JT. Understanding the Lomb–Scargle Periodogram. *The*

- Astrophysical Journal Supplement Series. 2018 May 11;236(1):16.
105. Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol*. 1981 Oct;241(4):H620-629.
 106. Eckberg DL. Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow. *Journal of Applied Physiology*. 1983 Apr 1;54(4):961–6.
 107. Grossman P, Taylor EW. Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biol Psychol*. 2007 Feb;74(2):263–85.
 108. Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research – Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Frontiers in Psychology*. 2017;8:213.
 109. Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, Sala R, Garimoldi M, Cerutti S, Baselli G, Pagani M, Malliani A. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987 Dec 1;60(16):1239–45.
 110. Guzzetti S, Piccaluga E, Casati R, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability. *J Hypertens*. 1988 Sep;6(9):711–7.
 111. Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol*. 1988 Jun 1;61(15):1292–9.
 112. Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, Ohte N, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K. Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. Its relation to angiographic severity. *Circulation*. 1990 Apr;81(4):1217–24.
 113. Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, La Rovere MT, Colombo E, Guzzetti S, Malliani A. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *Am Heart J*. 1992 Jun;123(6):1521–9.
 114. Axelrod S, Lishner M, Oz O, Bernheim J, Ravid M. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron*. 1987;45(3):202–6.
 115. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Sandrone G, Rimoldi O, Malfatto G, Cerutti S, Malliani A. Power spectral density of heart rate variability as an index of sympathovagal interaction in normal and hypertensive subjects. *J Hypertens Suppl*. 1984

- Dec;2(3):S383-385.
116. Tiller WA, McCraty R, Atkinson M. Cardiac coherence: a new, noninvasive measure of autonomic nervous system order. *Altern Ther Health Med*. 1996 Jan;2(1):52–65.
 117. Lehrer PM, Vaschillo E, Vaschillo B, Lu S-E, Eckberg DL, Edelberg R, Shih WJ, Lin Y, Kuusela TA, Tahvanainen KUO, Hamer RM. Heart rate variability biofeedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow. *Psychosom Med*. 2003 Oct;65(5):796–805.
 118. Eckberg Dwain L. Sympathovagal Balance. *Circulation*. 1997 Nov 4;96(9):3224–32.
 119. Berntson GG, Cacioppo JT, Grossman P. Whither vagal tone. *Biological Psychology*. 2007 Feb 1;74(2):295–300.
 120. Goldstein DS, Benth O, Park M-Y, Sharabi Y. Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes. *Experimental Physiology*. 2011 Dec 1;96(12):1255–61.
 121. Akselrod S, Gordon D, Ubel F, Shannon D, Berger A, Cohen R. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213(4504):220–2.
 122. de Lartigue G. Putative roles of neuropeptides in vagal afferent signaling. *Physiology & Behavior*. 2014 Sep 1;136:155–69.
 123. Berntson GG, Bigger JTJ, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, Nagaraja HN, Porges SW, Saul JP, Stone PH, van der Molen MW. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*. 1997 Nov;34(6):623–48.
 124. Berntson GG, Cacioppo JT. Heart Rate Variability: A Neuroscientific Perspective for Further Studies. *Cardiac Electrophysiology Review*. 1999 Dec 1;3(4):279–82.
 125. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Front Physiol*. 2013 Feb 20;4:26–26.
 126. Bigger J T, Fleiss J L, Steinman R C, Rolnitzky L M, Kleiger R E, Rottman J N. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1992 Jan 1;85(1):164–71.
 127. Shah AJ, Lampert R, Goldberg J, Veledar E, Bremner JD, Vaccarino V. Posttraumatic stress disorder and impaired autonomic modulation in male twins.

- Biological Psychiatry. 2013;73(11):1103–10.
128. Hadase M, Azuma A, Zen K, Asada S, Kawasaki T, Kamitani T, Kawasaki S, Sugihara H, Matsubara H. Very low frequency power of heart rate variability is a powerful predictor of clinical prognosis in patients with congestive heart failure. *Circ J*. 2004 Apr;68(4):343–7.
 129. Schmidt H, Muller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP, Piepoli MF, Rauchhaus M, Prondzinsky R, Loppnow H, Buerke M, Hoyer D, Werdan K. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med*. 2005 Sep;33(9):1994–2002.
 130. Huikuri H V, Niemelä M J, Ojala S, Rantala A, Ikäheimo M J, Airaksinen K E. Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. Effects of arousal and upright posture. *Circulation*. 1994 Jul 1;90(1):121–6.
 131. Singh RB, Cornélissen G, Weydahl A, Schwartzkopff O, Katinas G, Otsuka K, Watanabe Y, Yano S, Mori H, Ichimaru Y, Mitsutake G, Pella D, Fanghong L, Zhao Z, Rao RS, Gvozdjakova A, Halberg F. Circadian heart rate and blood pressure variability considered for research and patient care. *Int J Cardiol*. 2003 Jan;87(1):9–28; discussion 29-30.
 132. Armour JA. Neurocardiology: Anatomical and Functional Principles. HeartMath Research Center, Institute of HeartMath Boulder Creek, CA. 2003;(03–011):1–21.
 133. Kember GC, Fenton GA, Collier K, Armour JA. Aperiodic stochastic resonance in a hysteretic population of cardiac neurons. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*. 2000 Feb;61(2):1816–24.
 134. Kember GC, Fenton GA, Armour JA, Kalyaniwalla N. Competition model for aperiodic stochastic resonance in a Fitzhugh-Nagumo model of cardiac sensory neurons. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2001 Apr;63(4 Pt 1):041911.
 135. Bonaduce D, Petretta M, Morgano G, Villari B, Bianchi V, Conforti G, Salemme L, Themistoclakis S, Pulcino A. Left ventricular remodelling in the year after myocardial infarction: an echocardiographic, haemodynamic, and radionuclide angiographic study. *Coron Artery Dis*. 1994 Feb;5(2):155–62.
 136. Stampfer HG. The Relationship between Psychiatric Illness and the Circadian Pattern of Heart Rate. *Aust N Z J Psychiatry*. 1998 Apr 1;32(2):187–98.
 137. Stampfer H, Dimmitt S. Variations in circadian heart rate in psychiatric disorders: theoretical and practical implications. *ChronoPhysiology and Therapy*. 2013 Apr

- 1;2013:41.
138. M. Brennan, M. Palaniswami, P. Kamen. Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2001 Nov;48(11):1342–7.
 139. Ciccone AB, Siedlik JA, Wecht JM, Deckert JA, Nguyen ND, Weir JP. Reminder: RMSSD and SD1 are identical heart rate variability metrics. *Muscle & Nerve*. 2017 Oct 1;56(4):674–8.
 140. Brennan M, Palaniswami M, Kamen P. Poincaré plot interpretation using a physiological model of HRV based on a network of oscillators. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2002 Nov 1;283(5):H1873–86.
 141. Tulppo MP, Mäkikallio TH, Takala TE, Seppänen T, Huikuri HV. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol*. 1996 Jul;271(1 Pt 2):H244-252.
 142. Tulppo MP, Mäkikallio TH, Seppänen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol*. 1998 Feb;274(2):H424-429.
 143. Hsu C-H, Tsai M-Y, Huang G-S, Lin T-C, Chen K-P, Ho S-T, Shyu L-Y, Li C-Y. Poincaré plot indexes of heart rate variability detect dynamic autonomic modulation during general anesthesia induction. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2012 Mar 1;50(1):12–8.
 144. Raetz SL, Richard CA, Garfinkel A, Harper RM. Dynamic Characteristics of Cardiac R-R Intervals during Sleep and Waking States. *Sleep*. 1991 Nov 1;14(6):526–33.
 145. Behbahani S, Jafarnia Dabanloo N, Motie Nasrabadi A. Ictal Heart Rate Variability Assessment with Focus on Secondary Generalized and Complex Partial Epileptic Seizures. *advances in bio research*. 2013 Mar 16;4:50–8.
 146. Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Schneider R, Wesseling KH, Wykretowicz A, Wysocki H. Correlations between the Poincaré plot and conventional heart rate variability parameters assessed during paced breathing. *J Physiol Sci*. 2007 Feb;57(1):63–71.
 147. Yoo CS, Yi SH. Effects of Detrending for Analysis of Heart Rate Variability and Applications to the Estimation of Depth of Anesthesia. *Journal of Korean Physical Society*. 2004 Mar;44(3):561.
 148. Beckers F, Ramaekers D, Aubert AE. Approximate Entropy of Heart Rate

- Variability: Validation of Methods and Application in Heart Failure. 2002;6.
149. Costa M, Goldberger AL, Peng C-K. Multiscale entropy analysis of biological signals. *Phys Rev E*. 2005 Feb 18;71(2):021906.
 150. Plethysmographic Pulse-contour and Pulse-wave-transit-times for Haemodynamic Evaluation in Bleeding Simulation - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2019 Nov 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03481855>
 151. Tymko MM. How to build a lower-body differential pressure chamber integrated on a tilt-table: A pedagogy tool to demonstrate the cardiovagal baroreflex. Alsop SJ, editor. *FACETS*. 2017 Mar;1(1):225–44.
 152. Alian AA, Galante NJ, Stachenfeld NS, Silverman DG, Shelley KH. Impact of central hypovolemia on photoplethysmographic waveform parameters in healthy volunteers. Part 1: time domain Analysis. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2011 Dec 1;25(6):377–85.
 153. Noguchi K, Gel YR, Brunner E, Konietzschke F. nparLD: An R Software Package for the Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. *Journal of Statistical Software*. 2012 Sep 18;50(1):1–23.
 154. Ryan KL, Rickards CA, Muniz GW, Morales G, Convertino VA. Interindividual variability in heart rate variability (HRV) and complexity (HRC) measurements. *The FASEB Journal*. 2008 Mar 1;22(S1):1229.3-1229.3.
 155. Bakdash JZ, Marusich LR. Repeated Measures Correlation. *Front Psychol*. 2017 Apr 7;8:456–456.
 156. Bakdash JZ, Marusich LR. Corrigendum: Repeated Measures Correlation. *Frontiers in Psychology*. 2019;10:1201.
 157. Carpenter J, Bithell J. Bootstrap confidence intervals: when, which, what? A practical guide for medical statisticians. *Statistics in Medicine*. 2000 May 15;19(9):1141–64.
 158. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950 Jan 1;3(1):32–5.
 159. Ray P, Manach YL, Riou B, Houle TT, Warner DS. Statistical Evaluation of a Biomarker. *Anesthesiology*. 2010 Apr 1;112(4):1023–40.
 160. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot J-J, Vallet B, Tavernier B. Assessing the Diagnostic Accuracy of Pulse Pressure Variations for the Prediction of Fluid Responsiveness: A “Gray Zone” Approach. *Anesthesiology*. 2011 Aug 1;115(2):231–41.

161. Hinojosa-Laborde C, Shade RE, Muniz GW, Bauer C, Goei KA, Pidcoke HF, Chung KK, Cap AP, Convertino VA. Validation of lower body negative pressure as an experimental model of hemorrhage. *Journal of Applied Physiology*. 2014 Feb 15;116(4):406–15.
162. Johnson BD, van Helmond N, Curry TB, van Buskirk CM, Convertino VA, Joyner MJ. Reductions in central venous pressure by lower body negative pressure or blood loss elicit similar hemodynamic responses. *Journal of Applied Physiology*. 2014 Jul 15;117(2):131–41.
163. Convertino VA, Rickards CA, Ryan KL. Autonomic mechanisms associated with heart rate and vasoconstrictor reserves. *Clinical Autonomic Research*. 2012 Jun 1;22(3):123–30.
164. Snyder HS, Dresnick SJ. Lack of tachycardic response to hypotension in penetrating abdominal injuries. *J Emerg Med*. 1989 Aug;7(4):335–9.
165. Victorino GP, Battistella FD, Wisner DH. Does tachycardia correlate with hypotension after trauma? *J Am Coll Surg*. 2003 May;196(5):679–84.
166. Brasel KJ, Guse C, Gentilello LM, Nirula R. Heart rate: is it truly a vital sign? *J Trauma*. 2007 Apr;62(4):812–7.
167. Batchinsky AI, Cancio LC, Salinas J, Kuusela T, Cooke WH, Wang JJ, Boehme M, Convertino VA, Holcomb JB. Prehospital loss of R-to-R interval complexity is associated with mortality in trauma patients. *J Trauma*. 2007 Sep;63(3):512–8.
168. Mowery NT, Norris PR, Riordan W, Jenkins JM, Williams AE, Morris JAJ. Cardiac uncoupling and heart rate variability are associated with intracranial hypertension and mortality: a study of 145 trauma patients with continuous monitoring. *J Trauma*. 2008 Sep;65(3):621–7.
169. Ryan ML, Ogilvie MP, Pereira BMT, Gomez-Rodriguez JC, Manning RJ, Vargas PA, Duncan RC, Proctor KG. Heart rate variability is an independent predictor of morbidity and mortality in hemodynamically stable trauma patients. *J Trauma*. 2011 Jun;70(6):1371–80.
170. Cancio LC, Batchinsky AI, Baker WL, Necsoiu C, Salinas J, Goldberger AL, Costa MD. Combat casualties undergoing lifesaving interventions have decreased heart rate complexity at multiple time scales. *J Crit Care*. 2013/10/17 ed. 2013 Dec;28(6):1093–8.
171. Mejaddam AY, Birkhan OA, Sideris AC, Van der Wilden GM, Imam AM, Hwabejire JO, Chang Y, Velmahos GC, Fagenholz PJ, Yeh DD, de Moya MA, King DR. Real-

- time heart rate entropy predicts the need for lifesaving interventions in trauma activation patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Oct;75(4):607–12.
172. Gonzalez Gonzalez J, Cordero Valeriano JJ, Feria Rodriguez M. Autonomic mediation of short-term cardiovascular oscillations after acute hemorrhage in conscious rats. *J Auton Nerv Syst.* 1995 Oct 5;55(1–2):123–30.
 173. Kawase M, Komatsu T, Nishiwaki K, Kimura T, Fujiwara Y, Takahashi T, Shimada Y. Heart rate variability during massive hemorrhage and progressive hemorrhagic shock in dogs. *Can J Anaesth.* 2000 Aug;47(8):807–14.
 174. Batchinsky AI, Cooke WH, Kuusela T, Cancio LC. Loss of complexity characterizes the heart rate response to experimental hemorrhagic shock in swine*. *Critical Care Medicine* [Internet]. 2007;35(2). Available from: https://journals.lww.com/ccmjournals/Fulltext/2007/02000/Loss_of_complexity_characterizes_the_heart_rate.26.aspx
 175. Batchinsky AI, Cooke WH, Kuusela TA, Jordan BS, Wang JJ, Cancio LC. Sympathetic nerve activity and heart rate variability during severe hemorrhagic shock in sheep. *Auton Neurosci.* 2007 Oct 30;136(1–2):43–51.
 176. Butler GC, Yamamoto Y, Xing HC, Northey DR, Hughson RL. Heart rate variability and fractal dimension during orthostatic challenges. *Journal of Applied Physiology.* 1993 Dec 1;75(6):2602–12.
 177. Ryan KL, Rickards CA, Ludwig DA, Convertino VA. Tracking central hypovolemia with ecg in humans: cautions for the use of heart period variability in patient monitoring. *Shock* [Internet]. 2010;33(6). Available from: https://journals.lww.com/shockjournal/Fulltext/2010/06000/TRACKING_CENTRAL_HYPOVOLEMIA_WITH_ECG_IN_HUMANS_.5.aspx
 178. Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol* (1985). 1993 May;74(5):2566–73.
 179. Bogert LWJ, van Lieshout JJ. Non-invasive pulsatile arterial pressure and stroke volume changes from the human finger. *Exp Physiol.* 2005 Jul;90(4):437–46.
 180. Tan CO, Cohen MA, Eckberg DL, Taylor JA. Fractal properties of human heart period variability: physiological and methodological implications. *J Physiol.* 2009 Aug 1;587(Pt 15):3929–41.
 181. Porta A, Gneccchi-Ruscione T, Tobaldini E, Guzzetti S, Furlan R, Montano N. Progressive decrease of heart period variability entropy-based complexity during

- graded head-up tilt. *Journal of Applied Physiology*. 2007 Oct 1;103(4):1143–9.
182. Beckers F, Verheyden B, Aubert AE. Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Jun;290(6):H2560-2570.
183. Barantke M, Krauss T, Ortak J, Lieb W, Reppel M, Burgdorf C, Pramstaller PP, Schunkert H, Bonnemeier H. Effects of gender and aging on differential autonomic responses to orthostatic maneuvers. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Dec;19(12):1296–303.
184. Sethuraman G, Ryan KL, Rickards CA, Convertino VA. Ectopy in trauma patients: cautions for use of heart period variability in medical monitoring. *Aviat Space Environ Med*. 2010 Feb;81(2):125–9.
185. Edla S, Reisner AT, Liu J, Convertino VA, Carter R, Reifman J. Is heart rate variability better than routine vital signs for prehospital identification of major hemorrhage? *The American Journal of Emergency Medicine*. 2015 Feb 1;33(2):254–61.

6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Ludwig Wiegank, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Herzfrequenzvariabilität zur Detektion von Abfällen des Schlagvolumens bei experimenteller Blutungssimulation“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icme.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

7 Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Ludwig Wiegank hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Tigges T, **Wiegank L**, Bajrami L, Pielmuş A-G, Klum M, Feldheiser A, Orglmeister R. Heart Rate Variability Analysis During Lower Body Negative Pressure Test Induced Central Hypovolemia. Current Directions in Biomedical Engineering. 2019 Sep 1;5(1):65–8.

Beitrag im Einzelnen: Datenakquirierung und -digitalisierung, Literaturrecherche, Ergebnisinterpretation, kritische Überprüfung des Manuskripts auf wichtige Inhalte.

Publikation 2:

Tigges T, Feldheiser A, Pielmus A, Klum M, **Wiegank L**, Orglmeister R. Evaluation of Pulse Arrival Times during Lower Body Negative Pressure Test for the Non-Invasive Detection of Hypovolemia. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2019 Jul;2019:3770–4.

Beitrag im Einzelnen: Datenakquirierung und -digitalisierung, Literaturrecherche, Ergebnisinterpretation, kritische Überprüfung des Manuskripts auf wichtige Inhalte.

Unterschrift des Doktoranden

8 Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9 Publikationsliste

Tigges T, **Wiegank L**, Bajrami L, Pielmuş A-G, Klum M, Feldheiser A, Orglmeister R. Heart Rate Variability Analysis During Lower Body Negative Pressure Test Induced Central Hypovolemia. Current Directions in Biomedical Engineering. 2019 Sep 1;5(1):65–8.

Tigges T, Feldheiser A, Pielmus A, Klum M, **Wiegank L**, Orglmeister R. Evaluation of Pulse Arrival Times during Lower Body Negative Pressure Test for the Non-Invasive Detection of Hypovolemia. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2019 Jul;2019:3770–4.

Danksagung

Mein herzlicher Dank geht an meinen Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Aarne Feldheiser, für die Möglichkeit der Mitwirkung an dieser Studie. Ohne seine umfassende wissenschaftliche Betreuung, seine stetige Unterstützung und seinen unermüdlich motivierenden Verweis auf die *Songline* wäre die Fertigstellung dieser Arbeit so nicht möglich gewesen.

Zudem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr.-Ing. Reinhold Orglmeister und Herrn Dipl.-Ing. Timo Tigges sowie ihrem Team des Fachgebietes Elektronik und medizinische Signalverarbeitung der Technischen Universität Berlin für eine erfolgreiche Zusammenarbeit und insbesondere die Rekrutierung der Probanden bedanken.

Weiterhin danke ich allen Probanden für ihre freiwillige Teilnahme an dieser Studie.

Und natürlich danke ich meiner Familie, meinen Freunden und all denen, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit begleitet, motiviert und unterstützt haben. Und wenn hier nicht alle einzeln genannt werden, wissen diejenigen ganz sicher, wer gemeint ist.